

REVISTA LATINOAMERICANA DE

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 30, NÚMERO 3

JULIO-SEPTIEMBRE 2017

Órgano Oficial de la
Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



Órgano Oficial de la
Asociación Mexicana de
Infectología Pediátrica, A.C.



Órgano Difusor de la
Sociedad Española de
Infectología Pediátrica



Indexada entre otras en:
Medigraphic; Biblioteca Virtual en
Salud (BVS, Brasil); LATINDEX;
PERIODICA; Biblioteca del Instituto de
Biotecnología UNAM; Memorial University of
Newfoundland, Canada.

EDITORIAL

Varicela: «una enfermedad benigna»

Marte Hernández Porras, José Iván Castillo Bejarano

HIGHLIGHTS

Controversia por el uso de triclosán en los productos antibacteriales de uso común

Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

ARTÍCULOS ORIGINALES

Perfil clínico y epidemiológico del PPD en residentes de pediatría de un hospital universitario del noreste de México

Abiel Homero Mascareñas de los Santos, José Iván Castillo Bejarano,

Manuel Enrique de la O Cavazos, Isaías Rodríguez Balderrama, Consuelo Treviño Garza,

Rosalaura Virginia Villarreal González, Carlos Alberto Álvarez Pérez, Andrés Heriberto Guillén Lozoya

La respuesta inmunológica contra el virus del dengue y la vacunación

Patricia Cervantes Powell, José Ramos Castañeda

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Klebsiella productora de carbapenemasa en pediatría: revisión de la literatura

Kelly Márquez Herrera, Alejandra Rojas Vega, Germán Camacho Moreno

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes*: reporte de caso y revisión de la literatura

Napoleón González Saldaña, Rossela Vega Castro, Luis Romero Reyes, Valeria Gómez Toscano

Mediastinitis necrosante descendente en un niño inmunocompetente con varicela.

Reporte de caso y revisión de la literatura

Marte Hernández Porras, Napoleón González Saldaña, Nancy Evelyn Aguilar Gómez,

Silvia Fuentes Solís, Nayelly Díaz Flores

EVENTOS Y CONGRESOS

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP)

Unamol®



- Eficacia y seguridad a dosis recomendadas en adultos y pediatría.
- Favorece el peristaltismo esofagogástrico en ERGE y gastroparesia.
- Restablece el peristaltismo colónico

*le da
movimiento!!!*

Junta Directiva 2015-2017

Presidente	Dra. Carmen C. Deseda
Vice-presidente	Dr. Abiel Mascareñas
Secretaria	Dra. Lourdes Dueñas
Tesorero	Dr. Eduardo Suárez
Vocal	Dra. María Luisa Ávila
Vocal	Dr. Olberg Desinor
Vocal	Dr. Jaime Deseda-Tous
Vocal	Dr. Guillermo Soza
Capítulo México	Dr. Alfredo Morayta
Capítulo Andino	Dr. Enrique Gutiérrez
Capítulo Cono Sur	Dr. Roberto Debbag

Asesores de la Presidencia:

Dr. Napoleón González Saldaña	(México)
Dr. José Brea Del Castillo	(República Dominicana)
Dra. Luiza H. Falleiros	(Brasil)

Consejo Asesor Permanente

Dr. Ángel Cedrato	(Argentina)
Dr. Miguel Treguaghi	(Argentina)
Dr. Enrique Fanta	(Chile)
Dra. Valeria Prado	(Chile)
Dr. Hugo Trujillo†	(Colombia)
Dr. Calil Kairalla Farhat†	(Brasil)
Dra. Carla Odio	(Costa Rica)
Dr. Eduardo Suárez	(El Salvador)
Dr. Napoleón González	(México)
Dr. Jesús Kumate	(México)
Dra. Mercedes Macías Parra	(México)
Dr. Roger Rolón	(Paraguay)
Dra. Catalina Pérez	(Uruguay)

Director General de Cursos:

Dr. Alfredo Morayta	Capítulo México
Dr. Enrique Gutiérrez	Capítulo Andino
Dr. Roberto Debbag	Capítulo Cono Sur

Delegados:

Dr. Roberto Debbag	(Argentina)
Dr. Víctor Hugo Velasco	(Bolivia)
Dra. Silvia Regina Marques	(Brasil)
Dra. María Elena Santolaya	(Chile)
Dr. Cristina Marino	(Colombia)
Dra. María Luisa Ávila-Aguero	(Costa Rica)
Dra. Greta Muñoz López	(Ecuador)
Dr. Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Javier Aristegui	(España)
Dr. Carlos Grazioso	(Guatemala)
Dr. Olberg Desinor	(Haití)
Dr. Renato Valenzuela	(Honduras)
Dra. Amalia Becerra	(México)
Dr. Víctor Granja	(Nicaragua)
Dra. María Mercedes Castrejón	(Panamá)
Dra. Ana Campuzano	(Paraguay)
Dra. María Esther Castillo	(Perú)
Dr. Jaime Deseda-Tous	(Puerto Rico)
Dr. José Brea	(República Dominicana)
Dra. Gabriela Algorta	(Uruguay)
Dr. Antonio José González	(Venezuela)

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Junta Directiva

Presidente	Tesorero
José Tomás Ramos Amador	Fernando Baquero Artigao
Antigua Presidenta	Vocales
María Luisa Navarro Gómez	Luis Miguel Prieto Tato
Vicepresidenta	Ana Méndez Echevarría
Cristina Calvo Rey	Jose Rumbao Aguirre
Secretario	María Dolores Falcón Neyra
Roi Piñeiro Pérez	Leticia Martínez Campos
	José Antonio Couceiro Gianzo
	María del Carmen Suárez Arrabal

Mesa Directiva 2016-2018

Presidente AMIP

Dr. Antonio Luévano Velázquez

Vicepresidente

Dr. Luis Xochihua Díaz

Secretario General

Dr. Carlos Humberto Castellanos González

Tesorero

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

Vocal de Asuntos Generales

Dr. Benjamín Madrigal Alonso

Asesores AcadémicosDr. Napoleón González Saldaña
Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra**Secretarios Académicos**Dra. Mercedes Macías Parra
Dra. Lucila Martínez Medina**Asesores de Ética y Buenas Prácticas**Dr. Armando Rentería Cárdenas
Dr. Luis A. Eguiza Salomón**Vocal de Enlace con Autoridades de Salud**

Dr. Jorge Vázquez Narváez

Vinculación y ExtensiónDr. Enrique Baltazar Guerrero
Dra. Lorena Rodríguez Muñoz
Dr. Alberto Campos Sierra
Dr. Cesar Martínez Longoria**Vocales de Asuntos Internacionales**Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
Dr. Enrique Rodríguez Barragán**Asesoría de Innovación Calidad y Nuevos Proyectos**Dra. Jetzamin Gutiérrez Muñoz
Dr. Ulises Reyes Gómez**Comité Editorial**Dr. José Luis Castañeda Narváez
Dra. Patricia Ramírez Sandoval**Comité de Investigación**Dr. Gerardo del C. Palacios Saucedo
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Dr. Enrique Chacón Cruz
Dr. Pedro A. Martínez Arce
Dra. Mónica Mercado Uribe
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo**Vocal de la Ciudad de México**

Dr. Francisco J. Otero Mendoza

Vocales del Interior del PaísDra. Rocío Arias Cruz
Dr. Germán Sorchini Barrón**Comité asesor permanente**Dr. Andrés Noé Torres Torres
Dr. Napoleón González Saldaña

Dr. Luis Eguiza Salomón
Dr. Marte Hernández Porras
Dr. F. Javier Ortiz Ibarra
Dr. Carlos Nesbitt Falomir
Dra. Mercedes Macías Parra
Dra. Lucila Martínez Medina
Dra. Patricia Saltigeral Simental
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Dr. José Luis Castañeda Narváez
Dra. Amalia Becerra Aquino
Dr. José Carlos Pérez Escobedo
Dr. Alfredo Morayta Ramírez

Delegados estatales de la AMIP**Agascalientes**Dr. Benjamín Madrigal Alonso
Dra. Lucila Martínez Medina**Baja California**Dr. Jorge Field Cortazares
Chihuahua
Dr. Enrique Rodríguez Barragán
Dr. Carlos Nesbitt Falomir**Coahuila**Dr. Germán Sorchini Berrón
Dr. Ramón Cárdenas Barragán
Dr. Jesús de Lara Huerta
Dr. Eduardo Zermeño González**Estado de México**

Dr. Joaquín Rincón Zuno

GuanajuatoDr. Manuel de Anda Gómez
Dra. Mónica L. Reyes Berlanga
Dr. Rafael Hernández Magaña**Hidalgo**

Dr. José Manuel Juárez Soto

JaliscoDr. Arturo Plascencia Hernández
Dr. Carlos H. Castellanos González
Dr. Antonio Luévano Velázquez**Michoacán**Dr. José Luis Calderón Rodríguez
Dra. Juana del C. Chacón Sánchez**Morelos**

Dr. Ángel C. Martínez Ramírez

Nayarit

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

Nuevo LeónDr. Abiel Mascareñas de los Santos
Dra. Amalia G. Becerra Aquino**Oaxaca**

Dra. Rocío Arias Cruz

PueblaDr. Andrés Noé Torres Torres
Dr. Humberto Acosta Sánchez**Querétaro**

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

San Luis PotosíDr. Armando Rentería Cárdenas
Dr. Ismael F. Herrera Benavente**Tabasco**

Dr. Antonio Osuna Huerta

VeracruzDr. José Carlos Pérez Escobedo
Dr. Manuel Ybarra Muñoz**Yucatán**

Dr. Enrique Fuente Florencia

Zacatecas

Dr. Marco Antonio Macías Flores

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña

Coeditor

Dr. Marte Hernández Porras

Comité Editorial Internacional

Dr. Raúl O. Ruvinsky	(Argentina)
Dra. Ángela Spagnulo De Gentile	(Argentina)
Dr. Miguel Treguaghi	(Argentina)
Dra. Luiza Helena Falleiros Arlanti	(Brasil)
Dr. Francesc Asensi-Botet	(España)
Dr. Javier Aristegui Fernández	(España)
Dr. José Brea Del Castillo	(Rep. Dominicana)
Dra. Miriam de Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Eduardo Suárez	(El Salvador)
Dra. Carmen Deseda	(Puerto Rico)

Colaboración Especial

Dra. Virginia Díaz Jiménez	(México)
Dr. Iván Renato Zuñiga Carrasco	(México)
Dra. Janet Caro Lozano	(México)
Dra. Ilse María Julia Herbas Rocha	(México)
Dr. Joel Villanueva Domínguez	(México)
Dra. Valeria Gómez Toscano	(México)

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y Órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Año 30, número 3, julio-septiembre de 2017, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A. de C.V. Web: www.slip.org www.medigraphic.org.mx. Editor responsable: Dr. Napoleón González-Saldaña. Derechos reservados para todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. Copyright © Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. Los conceptos publicados en los artículos son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones o recomendaciones de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reierte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

Arte, diseño, composición tipográfica, preprints, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com

En internet indizada y compilada en **Medigraphic Literatura Biomédica** www.medigraphic.org.mx

Comité Editorial Nacional

Dra. Griselda Hernández Tepichin	(AMIP)
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo	(HIM)
Dr. Agustín de Colsa Ranero	(INP)
Dra. Mercedes Macías Parra	(INP)
Dr. Gerardo Palacios Saucedo	(IMSS)
Dr. Luis Xochihua Díaz	(INP)
Dra. Patricia Saltigeral Simental	(INP)
Dr. Oscar Vázquez Tsuji	(ULSA)
Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco	(INP)
Dr. Luis Carbajal Rodríguez	(INP)
Dr. Raymundo Rodríguez Herrera	(INP)

Editor Responsable

Dr. Napoleón González Saldaña

Coordinación Editorial

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Publicidad y ventasLic. Graciela Gozález Casañas
Tel.: 8589-8527 al 32
E-mail: graciela@medigraphic.com**Dirección Científica**Dr. Napoleón González Saldaña
Dr. Marte Hernández Porras

Editorial

- 91 [Varicela: «una enfermedad benigna»](#)
Chickenpox: «It is a benign disease»
Marte Hernández Porras, José Iván Castillo Bejarano

Highlights

- 93 [Controversia por el uso de triclosán en los productos antibacteriales de uso común](#)
Controversy over the use of triclosan in commonly used antibacterial products
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

Artículos originales / Original articles

- 97 [Perfil clínico y epidemiológico del PPD en residentes de pediatría de un hospital universitario del noreste de México](#)
Clinical and epidemiological profile of PPD in pediatric residents of a university hospital in northeastern Mexico
Abiel Homero Mascareñas de los Santos, José Iván Castillo Bejarano, Manuel Enrique de la O Cavazos, Isaías Rodríguez Balderrama, Consuelo Treviño Garza, Rosalaura Virginia Villarreal González, Carlos Alberto Álvarez Pérez, Andrés Heriberto Guillén Lozoya
- 102 [La respuesta inmunológica contra el virus del dengue y la vacunación](#)
The immune response against dengue virus and vaccination
Patricia Cervantes Powell, José Ramos Castañeda

Artículo de revisión / Review

- 107 [Klebsiella productora de carbapenemasa en pediatría: revisión de la literatura](#)
Carbapenemase-producing Klebsiella in pediatrics: literature review
Kelly Márquez Herrera, Alejandra Rojas Vega, Germán Camacho Moreno

Casos clínicos / Clinical cases

- 116 [Síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes*: reporte de caso y revisión de la literatura](#)
Streptococcus pyogenes toxic shock syndrome: case report and literature review
Napoleón González Saldaña, Rossela Vega Castro, Luis Romero Reyes, Valeria Gómez Toscano
- 122 [Mediastinitis necrosante descendente en un niño inmunocompetente con varicela. Reporte de caso y revisión de la literatura](#)
Descending necrotizing mediastinitis in an immunocompetent child with chickenpox. Case report and literature review
Marte Hernández Porras, Napoleón González Saldaña, Nancy Evelyn Aguilar Gómez, Silvia Fuentes Soliz, Nayelly Díaz Flores

Eventos y Congresos / Events and Congresses

- 127 [Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica \(AMIP\)](#)
Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP)

Varicela: «una enfermedad benigna»

Marte Hernández Porras, José Iván Castillo Bejarano

Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

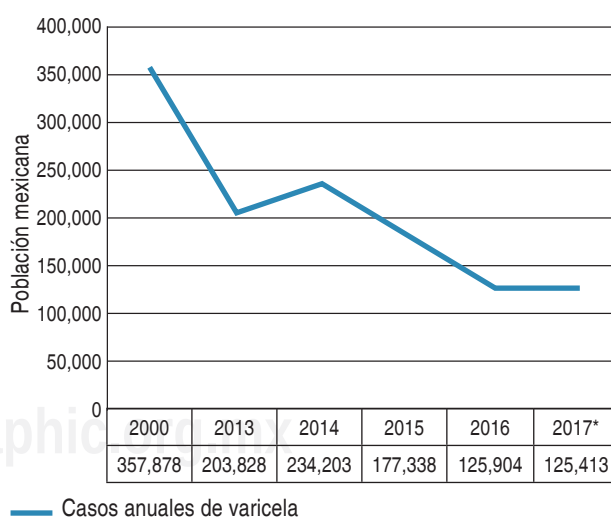
La varicela es una enfermedad exantemática altamente contagiosa causada por el virus de varicela zóster (VVZ) que puede presentar complicaciones a varios niveles en el organismo; éstas pueden ser graves e inclusive causar la muerte.¹ La infección es universal, se presenta solamente en humanos y la edad pediátrica es la más afectada. Antes de la vacunación contra la varicela en Estados Unidos se estimaban 4,000,000 de casos, 11,000 hospitalizaciones y 100 muertes ocurridas anualmente.² En México los reportes del Sistema Único de Información de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) registran 357,878 casos que acudieron al sector salud en el año 2000, a partir del año 2013 hay un promedio de reportes de 200,000 casos anuales aproximadamente y en 2017 en la semana 39 el promedio es de 125,000 casos. El número de casos notificados en el periodo de 2013 a la semana 39 de 2017 es de 866,686 casos, siendo el grupo etario de uno a cuatro años y de cinco a nueve años el más afectado (*Figura 1*).³ Estos reportes pueden ser amplificados por los casos de varicela no reportados por la medicina privada en un promedio de tres por uno.

La varicela puede autolimitarse, pero puede estar asociada a complicaciones, ser causa de hospitalización y de una enfermedad invasiva. Dentro de las complicaciones frecuentes y comunes se encuentran las cutáneas, las cuales representan infecciones de piel y tejidos blandos por varicela, de 45 a 57% van desde impétigo, fascitis necrotizante, síndrome de choque tóxico e infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*, una segunda causa frecuente de complicación es la neumonía que puede ser viral o bacteriana de 10 a 14%, los cuadros a nivel del sistema nervioso central como ataxia o encefalitis muestran una

frecuencia de 15 a 18% y complicaciones como el síndrome de Reye. Existen complicaciones que se presentan con menor frecuencia como la mielitis transversa, Guillain-Barré, varicela hemorrágica, glomerulonefritis, miocarditis, artritis, orquitis, uveítis, iritis y hepatitis. El grupo de edad en el que se incrementa el riesgo de complicación por varicela es el de mayores de 15 años, menores de un año, inmunocomprometidos y recién nacidos. Por otra parte, padecer varicela en el transcurso de la vida representa un riesgo estimado de desarrollar herpes zóster en 32% de los casos.^{4,5}

Las causas de hospitalización van de dos a tres casos por cada 1,000 pacientes pediátricos y la mortalidad de uno por cada 60,000 casos.

Dada la magnitud de la morbilidad, la infección por varicela implica costos por enfermedad (terapia



*Casos reportados hasta la semana 39 de vigilancia epidemiológica de 2017. Tomado de: Sistema Único de Información de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiología.

Figura 1. Casos anuales de varicela en la población mexicana.

antiviral, hospitalización, gastos médicos); sin embargo, cuando se complica estos costos se magnifican (tratamiento integral, internamiento, terapia intensiva, potenciales secuelas y la posibilidad de mortalidad). La aplicación de la vacuna de varicela tiene que evaluarse como manejo de salud pública. La vacuna de varicela fue aprobada en Estados Unidos en el año de 1995. Gracias a la aplicación de una sola dosis con una cobertura de vacunación de 76.3% hubo una disminución de casos de varicela de 81.8% y un ahorro de 94.8 millones de dólares luego de seis años de dicha aplicación, 16 años después de aplicar la vacuna la reducción de internamientos hospitalarios fue de 99.2% en Estados Unidos, en España ya se reporta una disminución de internamientos de 95.2% y en Canadá de 93%. El resultado de la aplicación de la segunda dosis fue que la admisión hospitalaria en general se redujo más de 51% y en niños de cero a cuatro años fue de 90% en Estados Unidos.^{6,7} La implementación de la vacunación para las diferentes enfermedades en forma global y su registro en una cartilla nacional de vacunación ha logrado controlar enfermedades como poliomielitis, sarampión, rubeola congénita, tétanos neonatal y *Haemophilus influenzae* tipo b.

Llama la atención que sólo 10 países en América Latina hayan implementado en su cartilla nacional el programa de vacunación contra varicela, de éstos solamente tres aplican esquemas de dos dosis (Bahamas, Estados Unidos y Canadá) y siete países esquemas de una dosis entre los que se encuentran Uruguay, Paraguay, Panamá, Ecuador, Costa Rica, Brasil y Barbados. En el resto del mundo sólo 14 países incluyen en su cartilla nacional la vacuna contra varicela.

En cuanto a la vacunación contra varicela, la Academia Americana de Pediatría indica dos dosis para una cobertura de protección de 90 a 93%. Aplicar una dosis en un programa nacional de vacunación disminuirá la prevalencia de la enfermedad y el porcentaje de protección dependerá en mayor o menor grado de la vacuna empleada. Reportes de una dosis de vacuna contra varicela (Varivax) muestran un promedio de 82% (IC 79-85%) contra otra

vacuna de varicela que describe 77% (IC 62-85%) y la efectividad de Varivax durante brotes es de 86% (IC 56-96%) en comparación con otra vacuna de varicela que es de 56% (IC 29-72%). Varivax es la única vacuna aprobada por la FDA (por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) cuya protección varía de 81 a 87% con una dosis y de 88 a 97% con dos dosis.^{8,9}

Los reportes de morbilidad de varicela junto con el impacto que tendría la vacuna contra varicela en la prevención de esta enfermedad mostrarían evidencia de su reducción, hospitalizaciones, gastos directos e indirectos, complicaciones y muertes.

REFERENCIAS

1. Hernández PM. Varicela en vacunación: niños, adolescentes, adultos e inmunocomprometidos. Ed. Medicina, Publicidad y Mercadotecnia S.A. de C.V, Cd. Mx., México 2017; 129-139.
2. Thomas CA, Shwe T, Bixler D, del Rosario M, Grytdal S, Wang C et al. Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (11): 1164-1168.
3. Sistema Único Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiología.
4. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th edition. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015.
5. Cabrera-Gaytán DA, Muñoz-Mendoza W, Gómez-Altamirano CM. Comportamiento epidemiológico de la varicela en México: 18 años de estudios y estimaciones para los próximos 5 años. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2009; 22.23 (87): 77-82.
6. Rev Panam. Salud Pública/Pan Am J Public Health. 2002; 12 (2).
7. Hirose M, Gilio AE, Ferronato AE, Ragazzi SL. The impact of varicella vaccination on varicella-related hospitalization rates: global data review. *Rev Paul Pediatr*. 2016; 34 (3): 359-366.
8. Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, Lee TL, Huang LM, Lee CY et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. *Vaccine*. 2002; 20 (23-24): 2942-2949.
9. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 137 (3): e20153741.

Correspondencia:

Dr. Marte Hernández Porras

E-mail: martehezpin@yahoo.com.mx

Controversia por el uso de triclosán en los productos antibacteriales de uso común

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano**

* Jefe del Departamento de Epidemiología. H.G.R. 251 IMSS, Metepec, Estado de México.

** Coordinadora de Educación e Investigación H.G.Z. C/M.F. 1 IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

RESUMEN

Triclosán es el ingrediente activo antiséptico más común utilizado en varios tipos de jabón. Así mismo se añade a los diversos productos de cuidado personal y cosméticos, incluyendo pasta de dientes, lociones y champús, así como a otros productos tales como ropa, utensilios de cocina, muebles y juguetes, geles para manos y toallitas para manos con el objetivo de prevenir la contaminación bacteriana y el crecimiento de la misma. El uso de estos productos contiene de 0.1 a 0.3% del compuesto, se absorbe a través de la mucosa, piel, boca y tracto gastrointestinal. Después de su absorción, triclosán no es permanente como triclosán libre y sus compuestos; se elimina dentro de 24 horas. El uso de triclosán sigue siendo controvertido porque se ha informado de varios efectos adversos incluyendo alergias, resistencia a los antibióticos, alteraciones endocrinas, toxicidad aguda-crónica y la bioacumulación; incluso se han identificado sustancias cancerígenas.

Palabras clave: Triclosán, lavado de manos, efectos adversos, cáncer.

Controversy over the use of triclosan in commonly used antibacterial products

ABSTRACT

Triclosan is the most common antiseptic active ingredient used in various types of soap. It is also added to various personal care products and cosmetics, including toothpaste, lotions and shampoos, as well as other products such as clothes, kitchenware, furniture and toys, hand gels, hand wipes with the prevention of bacterial contamination and the growth of bacteria. The use of these products, containing 0.1 to 0.3% of the compound, is absorbed through the mucosa, skin, mouth and gastrointestinal tract. After its absorption, Triclosan is not permanent as free Triclosan and its compounds; are eliminated within 24 hours. The use of triclosan remains controversial because several adverse effects have been reported, including allergies, resistance to antibiotics, endocrine disruptions, acute-chronic toxicity and bioaccumulation; even carcinogenic substances have been identified.

Key words: Triclosan, handwashing, adverse effects, cancer.

INTRODUCCIÓN

El lavado de manos con agua y jabón es un método de bajo costo para prevenir la transmisión de infecciones porque es eficaz en la eliminación de contaminantes, incluyendo patógenos tales como bacterias, virus, hongos o parásitos de las manos. Hoy en día, la industria produce una variedad de jabones comerciales descritos como «antibacterianos» o «antimicrobianos». El jabón antibacteriano se refiere al jabón que contiene ingredientes con actividad antimicrobiana activa; el jabón común no contiene

tales ingredientes. Gran número de consumidores usan jabón antibacterial para manos y productos de aseo corporal, gastando miles de pesos al año. La expectativa es que estos productos proporcionarán mejor protección que el jabón común frente a diferentes patógenos.

En diciembre de 2013, el Centro para la Evaluación de Medicamentos e Investigación (CDER) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) propuso en 1994 una enmienda a la monografía última tentativa (TFM) con relación al consumo de productos antisépticos. Esto indica que los fabricantes de jabones de tocador antibacteriales creados para usarse con agua deben demostrar que son seguros y eficaces en comparación con el jabón común en la prevención de enfermedades y/o la propagación de infecciones. Si el

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

fabricante no es capaz de mostrar evidencia científica que apoye tales afirmaciones, dichos productos tendrán que ser reformulados o reetiquetados para permanecer en el mercado.¹

TRICLOSÁN

Triclosán (C₁₂H₁₇Cl₃O₂; 2, 4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil) es el ingrediente activo antiséptico más común utilizado en el jabón. Se añade a los diversos productos de cuidado personal y cosméticos, incluyendo jabón, pasta de dientes, lociones y champús, así como a otros productos tales como ropa, utensilios de cocina, muebles y juguetes, geles y toallitas para manos con el objetivo de prevenir la contaminación de bacterias y el crecimiento de las mismas. Setenta y seis por ciento de los jabones líquidos para las manos y 29% de los jabones en barra contienen triclosán.

Estos productos contienen de 0.1 a 0.3% del compuesto que se absorbe a través de la mucosa, piel, boca y tracto gastrointestinal. Después de su absorción, triclosán no es permanente como triclosán libre y sus compuestos se eliminan en 24 horas.²

Triclosán se describe como un biocida de amplio espectro, es un agente antimicrobiano que se ha utilizado durante más de 40 años como antiséptico, desinfectante o conservante en entornos clínicos y en diversos productos de consumo incluyendo cosméticos, materiales de plástico, juguetes, etc. Cuenta con una amplia gama de actividad que abarca muchos, pero no todos, tipos de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas no esporulantes, bacterias, algunos hongos como *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii*. Sin embargo, algunas bacterias son intrínsecamente resistentes a triclosán, en especial *P. aeruginosa*. Triclosán no es activo contra las endosporas bacterianas, debido probablemente a la estructura Gram-negativa bacteriana y en particular a la membrana externa que impide a triclosán penetrar a través de la bacteria para llegar a sus sitios diana.³

Biocidas como el triclosán se ven especialmente afectados por la dilución, ya que una pequeña disminución en la concentración afectará profundamente su eficacia. Por lo tanto, tal vez no sea sorprendente que los productos con baja concentración de un biocida fenólico u otros biocidas con un exponente de alta concentración (por ejemplo, alcoholes) sean menos eficaces y propensos a la contaminación y crecimiento bacteriano. La resistencia bacteriana contra triclosán implica mecanismos tanto intrínsecos como adquiridos e incluyen: barrera mecánica (intracelular alterando la concentración), cambio en

el sitio de destino (mutación del sitio de destino), flujo de salida y el bypass de los mecanismos metabólicos. Se ha descrito que lo anterior confiere resistencia a los antibióticos. También se ha comprobado que es ecotóxico, en particular para las algas en ambientes acuáticos. Además, se ha demostrado que interfiere con el ciclo de nitrógeno en los sistemas naturales.³

Triclosán es bacteriostático en concentraciones bajas, pero en niveles más altos es bactericida. En concentraciones subletales actúa inhibiendo la actividad de la enoil-acil reductasa bacteriana, proteína portadora (FabI), una enzima crucial en la biosíntesis de ácidos grasos en la bacteria. En concentraciones bactericidas se presume que actúa a través de múltiples mecanismos no específicos, incluyendo daño de la membrana.³

Con base en la información actual disponible no es posible cuantificar el riesgo de desarrollar resistencia antimicrobiana inducida por aplicaciones de triclosán, incluyendo su uso en la cosmética. Sin embargo, hay concentraciones ambientales suficientemente altas en múltiples y distintas áreas geográficas que sugieren que la resistencia también podría ocurrir en el medio ambiente. El uso de triclosán contribuye a esas altas concentraciones ambientales, pero en la actualidad no es posible identificarlo ni cuantificarlo correctamente. Lo anterior debe tenerse en cuenta al considerar el uso de triclosán con el fin de garantizar que los beneficios demostrables para la salud humana en ciertas aplicaciones no se vean comprometidos.³

La conclusión de la evaluación realizada por el Comité Científico de la Unión Europea en productos de consumo (CCPC) que contienen triclosán fue que aunque su uso a una concentración máxima de 0.3% en pastas de dientes, jabones para manos, jabones corporales, geles de ducha y barras desodorantes se considera seguro desde el punto de vista toxicológico en productos de higiene personal, la magnitud de la exposición agregada a triclosán de todos los productos cosméticos no lo es. Cualquier uso adicional de triclosán a esta concentración en polvos faciales y correctores de manchas se considera seguro, pero en otros productos de aplicación (por ejemplo, lociones corporales) y enjuagues bucales no es recomendable para el consumidor debido a la alta exposición resultante. La exposición por inhalación de triclosán no se ha evaluado en productos en aerosol (por ejemplo, desodorantes). La actividad antimicrobiana de amplio espectro de triclosán lo ha incorporado a una amplia gama de formulaciones de productos destinados al uso en el hogar tales

como jabones líquidos, detergentes, tablas de cortar, juguetes infantiles, alfombras y recipientes para almacenar alimentos.³

TRICLOSAN Y EFECTOS ADVERSOS

Triclosán tiene actividad antibacteriana contra bacterias, hongos y virus; sin embargo, el uso de triclosán sigue siendo controvertido porque se han informado diversos efectos adversos, incluyendo alergias, resistencia a los antibióticos, alteraciones endocrinas, toxicidad aguda-crónica y bioacumulación; un estudio incluso identificó sustancias cancerígenas. La eficacia del jabón antibacteriano ha sido concluyente.⁵

CÁNCER Y TRICLOSÁN

Dinwiddie y cols. en su publicación de 2014 realizaron una revisión de la bibliografía de artículos sobre cáncer relacionado con el uso de triclosán y concluyeron que la exposición al triclosán puede inducir al riesgo de cáncer, aunque los estudios en humanos carecen tanto de número como de alcance. Por lo tanto, deben realizarse estudios epidemiológicos con enfoque en riesgos asociados a la exposición de triclosán orientados a la duración y exposición de este compuesto, así como investigaciones que caractericen la exposición humana a triclosán, variando el uso de productos de consumo que lo contienen y otras vías de exposición.²

Bhargava y Leonard (1996) informaron que el triclosán no posee efectos carcinogénicos, mutagénicos o teratogénicos. Sin embargo, un estudio de investigación evidenció la presencia de altos niveles de triclosán en algunas muestras de leche humana, lo que demostró que el triclosán es absorbido eficazmente por el cuerpo en altas concentraciones.^{5,6}

Del mismo modo, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) informó en 2011 la presencia de niveles considerables de triclosán en la orina, pero esto no significa que tenga efectos adversos para la salud. Otro estudio descubrió que el triclosán generaba hipotermia en ratones, por lo tanto causa baja temperatura corporal y deprime su sistema nervioso central (Miller et al., 1983). Ya que triclosán se asemeja estructuralmente a algunos estrógenos, se llevó a cabo un estudio en peces, el cual reveló que no tiene efectos estrogénicos en éstos, pero que de cierta manera es androgénico y ha ocasionado

alteraciones en la longitud de las aletas y en la proporción de género.^{7,8}

En septiembre de 2016 la FDA dio a conocer la regla definitiva que prohíbe la comercialización de jabones antisépticos de venta libre (OTC, por sus siglas en inglés) que contengan ciertos ingredientes activos. Las empresas ya no podrán comercializar jabones antibacterianos con estos ingredientes porque los fabricantes no han sido capaces de demostrar que su uso sea seguro a largo plazo y más eficaz que el agua y jabón tradicional en la prevención y propagación de ciertas enfermedades. Algunos fabricantes ya han comenzado a eliminar estos ingredientes de sus productos. Esta regla final atañe a los jabones antisépticos de venta libre que contienen uno o más de los 19 ingredientes activos específicos, incluidos los ingredientes de uso más frecuente: triclosán y triclocarbán. Estos productos están hechos para usarse con agua y luego enjuagarse. Esta regla no afecta los geles y toallitas «desinfectantes» para manos, ni los productos antibacterianos que se usan en instalaciones médicas. Los fabricantes de jabones para manos y geles de baño no facilitaron los datos necesarios para establecer la seguridad y eficacia de los 19 ingredientes activos en esta regla definitiva. En lo que respecta a estos ingredientes no se presentaron datos adicionales, o bien la información que se proporcionó no fue suficiente para que la dependencia determinara si pertenecían a los reconocidos generalmente como seguros y eficaces (GRAS/GRAE, por sus siglas en inglés). En respuesta a las alegaciones presentadas por la industria, la FDA ha retrasado su decisión sobre otros tres ingredientes usados en los jabones de venta libre como el cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.⁹

CONCLUSIÓN

Ante los datos controversiales que se presentan sobre el triclosán, lo más recomendable es utilizar de manera esporádica o nula los productos cosméticos que lo contengan y los de aseo diario como jabones, geles y toallas desinfectantes, ya que en realidad se desconocen los efectos que en un futuro cercano tenga la presencia de bacterias resistentes a antimicrobianos por el uso desmedido del triclosán, sin olvidar el consumo de antibióticos a través de los alimentos cárnicos y los que se encuentran en el ambiente.

REFERENCIAS

1. Gannon M. Triclosan, found in antibacterial soap and other products, causes cancer in mice. The Washington Post. Health & Science. Noviembre 24, 2014.
2. Dinwiddie MT, Terry PD, Chen J. Recent evidence regarding triclosan and cancer risk. Int J Environ Res Public Health. 2014; 11 (2): 2209-2217.
3. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on triclosan. Antimicrobial Resistance. 2010: 1-56.
4. Kim SA, Moon H, Lee K, Rhee MS. Bactericidal effects of triclosan in soap both in vitro and in vivo. J Antimicrob Chemother. 2015; 70 (12): 3345-3352.
5. Bhargava HN, Leonard PA. Triclosan: applications and safety. Am J Infect Control. 1996; 24 (3): 209-218.
6. Adolfsson-Erici M, Pettersson M, Parkkonen J, Sturve J. Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. Chemosphere. 2002; 46 (9-10): 1485-1489.
7. Miller TL, Lorusso DJ, Walsh ML, Deinzer ML. The acute toxicity of penta-, hexa-, and heptachlorohydroxydiphenyl ethers in mice. J Toxicol Environ Health. 1983; 12 (2-3): 245-253.
8. Saheed A, Agarry O, Abubakar A, Prateek J, Sharma D, Tiwari R. Triclosan resistance in bacteria and antibiotics cross-resistance. Int J Curr Pharm Res. 2012; 4 (4): 88-90.
9. Food and Drug Administration, HHS. Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Final rule. Fed Regist. 2016; 81 (172): 61106-61130.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: ivan_abdel_raman@yahoo.com.mx

ivan.zuniga@imss.gob.mx

Perfil clínico y epidemiológico del PPD en residentes de pediatría de un hospital universitario del noreste de México

Abiel Homero Mascareñas de los Santos,* José Iván Castillo Bejarano,** Manuel Enrique de la O Cavazos,***
Isaías Rodríguez Balderrama,[†] Consuelo Treviño Garza,^{††} Rosalaura Virginia Villarreal González,^{†††}
Carlos Alberto Álvarez Pérez,[§] Andrés Heriberto Guillén Lozoya^{§§}

* Médico adscrito de Infectología Pediátrica, del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

** Residente de 4º año de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

*** Jefe del departamento de Pediatría, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

[†] Médico adscrito de Pediatría, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

^{††} Médica adscrita y Jefatura de Enseñanza de Postgrado de Pediatría, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

^{†††} Residente de 4º año de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

[§] Residente de 4º año de Radiología e Imagen, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

^{§§} Médico Pasante de Servicio Social, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis en los trabajadores de la salud es un problema a nivel mundial. La prueba de derivado proteico purificado es una herramienta para la valoración inicial y seguimiento del personal. El objetivo del estudio es determinar la incidencia de PPD positivos y la tasa de conversión. **Métodos:** Estudio ambispectivo, observacional y descriptivo en residentes de pediatría. Se dividió la muestra por año de especialidad y se aplicó previo consentimiento informado 2UI de derivado proteico purificado de manera seriada en un periodo de mayo 2016 a enero 2017. Se recabaron datos como sexo, edad, tos, pérdida de peso, fiebre, diaforesis, resultado de la radiografía de tórax, reactividad y tamaño del PPD. **Resultados:** 103 aplicaciones en 43 residentes. Diecinueve (44%) hombres versus 24 (56%) mujeres. La edad media fue de 26.79 ± 1.3 años. Cuatro sujetos presentaron tos por más de 15 días, que representan 12% de la población total. Noventa y uno por ciento de los sujetos cuentan con BCG. En el periodo de mayo de 2016 a enero de 2017 se encontraron 20 sujetos (46.5%) PPD (+) con una tasa de conversión total de 25.5% (11 sujetos), la mayor tasa de conversión se observó en residentes del primer año con 11.63% (cinco sujetos). El análisis estadístico con Q de Cochran, McNemar y T de Student resultó estadísticamente significativa $p = 0.001$. **Conclusión:** Un aumento en la tasa de conversión conforme avanza la estancia intrahospitalaria. Una tasa de PPD positiva dentro de la media descrita y una tasa de conversión superior a la reportada previamente.

Palabras clave: Tuberculosis, PPD, conversión.

Clinical and epidemiological profile of PPD in pediatric residents of a university hospital in northeastern Mexico

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis in health professionals is a global health problem. The purified protein derivative test (PPD) is a tool for initial assessment and follow up for the health staff. The aim of the study is to determine the incidence of positive PPD and the conversion rate. **Methods:** An ambispective, observational and descriptive study in pediatric resident physicians. The cohort was divided by year of residence and was applied to them, prior informed consent 2UI of PPD serially from May 2016 to January 2017. Data such as sex, age, cough, weight loss, fever, diaphoresis, chest X-ray report reactivity and PPD size were collected. **Results:** 103 applications in 43 residents. Nineteen (44%) men versus 24 (56%) women. Average age was 26.79 ± 1.3 years. Four subjects had a cough that last more than 15 days, representing 12% of the cohort. Ninety one percent of subjects have BCG. In the period May 2016 to January 2017 we found 20 subjects (46.5%) PPD (+), with a total conversion rate of 25.5% (11 subjects), the highest conversion rate was found in first year residents with a 11.63 % (five subjects). The statistical analysis of Cochran Q, and T Student McNemar was statistically significant $p = 0.001$. **Conclusion:** Increase in the conversion rate as the in-hospital stay progresses. Positive PPD rate within described mean and conversion rate higher than previously reported.

Key words: Tuberculosis, PPD, conversion.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (tb) como enfermedad ocupacional en los trabajadores de la salud es actualmente un problema de salud importante. La prevalencia se mantuvo alta hasta la llegada de los fármacos anti-fímicos; sin embargo, actualmente se han descrito tasas de incidencia entre 69 y 5,679 casos por cada 1,000 trabajadores.^{1,2}

La prueba de tuberculina (o derivado proteico purificado, por sus siglas en inglés) es una herramienta útil para la valoración inicial de los trabajadores de la salud. Actualmente es escasa la información disponible sobre la tasa de positividad inicial o la tasa de conversión de la prueba de tuberculina a nivel hospitalario.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo en médicos residentes de la especialidad en pediatría de un hospital universitario del noreste de México en la ciudad de Monterrey, se dividió la muestra en tres grupos conforme al año de residencia médica. Se recabaron datos demográficos y clínicos como edad, sexo, fiebre, tos con más de 15 días de evolución, diaforesis, pérdida de peso y esquema de vacunación.

Previo consentimiento informado se aplicaron 2UI de la prueba de Mantoux con jeringas de 1 mL y agujas calibre 26 desechables por un solo aplicador previamente entrenado para la prueba, en la cara flexora del brazo izquierdo en la unión de los 2/3 inferiores con el 1/3 superior con previa asepsia a base de agua estéril, cada sujeto recibió 0.1 mL del reactivo vía intradérmica con formación de un habón de 3-5 mm aproximadamente. Después de aplicada la prueba se tomó la lectura en un lapso de 72 horas por un solo investigador con previo entrenamiento mediante una regla flexible, considerando una prueba positiva con induración igual o mayor de 10 mm y una conversión a un PPD previamente negativo que presenta una induración igual o mayor de 10 mm en una segunda aplicación o prueba subsecuente.

La prueba de tuberculina se realizó de manera seriada, la primera aplicación se llevó a cabo en mayo de 2016, la segunda aplicación en octubre de 2016 y la tercera aplicación en enero de 2017.

Se utilizó el programa SPSS versión 23, para el análisis estadístico se usó la prueba T de Student para grupos pareados además de análisis de medias y frecuencias, la prueba Q de Cochran para modelos

experimentales y la prueba de McNemar para la eliminación de sesgos.

RESULTADOS

Participaron 43 residentes de pediatría de un hospital universitario del noreste del país, en los cuales se realizaron un total de 103 aplicaciones de PPD durante el periodo de mayo 2016 a enero de 2017, la tercera aplicación sólo se llevó a cabo en los sujetos previamente negativos. Los residentes fueron divididos por año de especialidad en 14 (32.56%) residentes de primer año, 15 (34.88%) residentes de segundo año y 14 (32.56%) residentes de tercer año. La parte sociodemográfica arrojó un total de 55.81% mujeres con una edad media poblacional de 26.79 años $\pm$ 1.3. Las características sociodemográficas y clínicas se resumen en el [cuadro I](#).

Ochenta por ciento de los síntomas reportados fueron respiratorios. Se encontraron cinco residentes sintomáticos al momento de la prueba que representaron 25% de los residentes con PPD positivo y 11.6% de la población total. El resumen de los síntomas se muestra en el [cuadro II](#). Se investigó la presencia de tuberculosis en dos residentes con resultados negativos, un sujeto recibió profilaxis con rifampicina e isoniacida.

Hubo un total de 20 PPD positivos versus 23 PPD negativos en el periodo total del estudio. Se resume la evolución de PPD positivos en la [figura 1](#). Se observó una tasa de positividad de 97.68% dentro

Cuadro I. Características sociodemográficas y clínicas de la población.

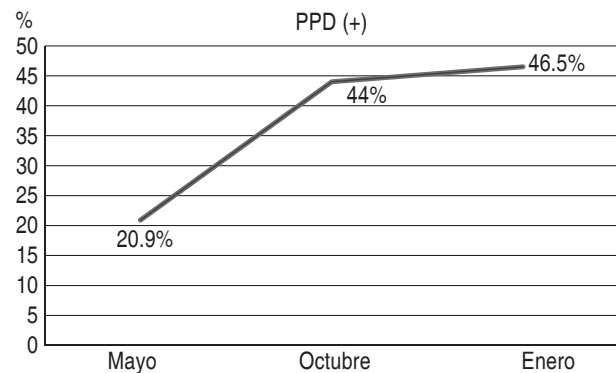
Características	Población	(%)
Número	43	
Aplicaciones de PPD	93	
Sexo		
Hombres	20	44.19
Mujeres	23	55.81
Edad		
< 25 y (%)	1	2.33
25-30 (%)	39	90.70
> 30 (%)	3	6.97
Media general (DE)	26.79	1.3
BCG		
Sí	39	90.7
No	4	9.3

Abreviaturas: DE = desviación estándar, PPD = derivado proteico purificado, BCG = bacilo Calmette-Guérin.

Cuadro II. Descripción sintomática de la población PPD positiva en el periodo mayo 2016 a enero 2017.

Síntomas	Mayo 2016	Octubre 2016	Enero 2017*
Tos (%)	2 (22.2)	2 (20)	0
Fiebre (%)	0 (0)	0 (0)	0
Diaforesis (%)	1 (11.1)	0 (0)	0
Pérdida de peso (%)	0 (0)	0 (0)	0
Ninguno	6 (66.6)	8 (80)	0

*No se encontraron residentes sintomáticos en la tercera aplicación.
Abreviaturas: PPD = derivado proteico purificado.

**Figura 1.** Evolución del aumento de prueba de tuberculina positiva en el periodo mayo 2016 a enero 2017.**Cuadro III.** PPD positivos y tasa de conversión en el periodo mayo 2016 a enero 2017.

	Mayo	Octubre ^a	Enero	Mayo-Enero	p
Número de residentes	43	43	43		
Aplicaciones	43	43	17	103	p < 0.001 ^c
R1 (%)	14 (32.5)	14 (32.5)	5 (29.4)	33 (32)	
R2 (%)	15 (34.8)	15 (34.8)	7 (41.1)	37 (35.9)	
R3 (%)	14 (32.5)	14 (32.5)	5 (29.4)	33 (32)	
PPD					
Positivo (%)	9 (21)	10 (23)	1 (5.8)	20 (19.4)	
Negativo (%)	34 (79)	33 (77)	16 (94.2)	83 (80.6)	
PPD positivos por año de residencia médica					
R1 (%)	2 (22.2)	5 (50)	0	7 (50)	
R2 (%)	2 (22.2)	3 (30)	1 (100)	6 (40)	
R3 (%)	5 (55.5)	2 (20)	0	7 (50)	
Tasa de conversión de PPD					
R1				11.63	p < 0.001 ^d
R2				9.3	
R3				4.65	
R1-R3 ^b				25.5	

Abreviaturas: PPD = prueba de tuberculina.

^a Tasa de positividad de 97.68% en los primeros cuatro meses. ^b Tasa de conversión global de los residentes. ^c Análisis estadístico con prueba Q de Cochran.

^d Análisis estadístico con prueba T de Student.

de las aplicaciones de mayo y octubre. Durante la primera aplicación se detectó 20.9% de PPD positivos para alcanzar 46.5% en el mes de enero después de nueve meses de la primera toma. No se observaron anomalías radiológicas en los residentes PPD positivos. Se encontró una tasa de conversión de 25.5%, en los residentes de primer año la tasa más elevada fue de 11.63%. El resumen de PPD positivos y tasas de conversión por aplicación se presenta en el [cuadro III](#). Para determinar el impacto de la estancia intrahospitalaria en la conversión del PPD

en los residentes de pediatría se utilizó la prueba de T de Student para grupos pareados, la cual reveló significancia estadística con una p = 0.001 (IC 95%). Cuando se evaluó mediante la prueba de Q de Cochran para el análisis de muestras relacionadas entre sí se observó una significancia estadística de p = 0.001 con un IC de 95%. Para corroborar los datos obtenidos se sometieron a la prueba de McNemar comparando de manera cruzada cada toma con la eliminación del sesgo, con una p = 0.001 para el cruce de las pruebas aplicadas en mayo 2016 versus

enero 2017 y una $p = 0.002$ en el análisis cruzado de la prueba realizada en mayo versus octubre 2016. No hubo significancia estadística en la comparación entre las aplicaciones de octubre y enero.

DISCUSIÓN

Este trabajo, el primero llevado a cabo en residentes de pediatría, evidenció un 20 PPD positivo que corresponde a 46.5% de la población, lo que nos coloca por debajo de la media en trabajadores de la salud descrita en la literatura por Roth y cols.³ de hasta 63.1% en países como Brasil, Alonso-Echanove y cols. observaron una media de 54%,⁴ en otros países de Latinoamérica como Argentina se reportan tasas de 25% en trabajadores de la salud sin área laboral de riesgo de contacto con pacientes infectados.⁵

Roth y cols. han descrito tasas de conversión anual entre 12 y 17% en trabajadores de la salud,³ en México Ostrosky y cols. observaron una tasa de conversión de 43.3%.⁶ Nuestro trabajo reveló una tasa de conversión de 25.5%, la tasa más alta se halla en residentes del primer año de la especialidad con 11.63% en un plazo de nueve meses, lo que nos coloca por encima de los parámetros registrados en la literatura; sin embargo, en el análisis por año de especialidad la tasa se encuentra dentro de la media descrita.^{1,3} Cabe destacar que en un periodo de cuatro meses se observó una tasa de positividad de 97.68%, colocando a nuestra población por encima de lo reportado previamente.^{1,3}

En cuanto a los factores de riesgo descritos en la literatura por Joshi y cols.¹ y por García-García y cols.⁷ se encuentran el ámbito laboral en el área de urgencias, guardias, antigüedad mayor de un año como trabajador de la salud o con vacunación de BCG previa. Nuestra población es propensa a los factores previamente descritos; no obstante, la conversión de PPD se observó en un periodo de nueve meses.

La prueba de tuberculina seriada como detección de tuberculosis latente en los trabajadores de la salud puede ocasionar variaciones en su interpretación, según mencionan algunos autores en la literatura, con desviaciones estándar de 2.3⁸ a 2.5 mm.⁹ Durante nuestro trabajo se utilizó un solo lector, con lo que se disminuyó el riesgo de variabilidad a un rango de 1.3 a 1.9 mm, lo cual fue señalado previamente por Bearman y cols., aunque estas variaciones en las medidas coloca sólo de 1 a 2% de las pruebas como

mal clasificadas, de acuerdo con lo reportado en un trabajo previo por Furclow y cols.¹⁰ A pesar de las variaciones en la medida del PPD debe considerarse la conversión con medidas mayores de 10 mm en aplicaciones subsecuentes de una prueba negativa previa.¹¹⁻¹³

Se ha descrito como efecto *booster* el aumento de la induración del PPD en una segunda aplicación de la prueba dentro de un periodo de una semana a un año con una prueba negativa previa.¹⁴ El impacto del efecto *booster* en el seguimiento del PPD en los trabajadores de la salud ha sido estudiado a lo largo de los años en diversas series. En 1955 se realizó el primer estudio que reprodujo el efecto *booster* por Edwards y Magnus¹⁵ y se ha reproducido en al menos cuatro estudios más,¹⁶⁻¹⁹ sin embargo, tras un periodo de vacunación con BCG superior a 10 años no ha sido posible demostrar una diferencia estadística entre la población con BCG y sin vacunación.^{20,21}

En los países con alta prevalencia de tuberculosis el efecto *booster* no ha mostrado un impacto significativo como lo reproduce K. Hizel y cols., demostrando que la conversión del PPD a corto plazo corresponde a tuberculosis latente y no al efecto de la vacuna BCG,²² lo anterior ha sido reportado en al menos dos estudios más de países con prevalencia de tuberculosis similar a la nuestra.^{23,24} Debido a los factores de riesgo asociados a nuestra población, además de una tasa de vacunación de 90.69% con aplicación en el periodo neonatal, consideramos como positiva la conversión del PPD en nuestra población como casos con tuberculosis latente y no como efecto de la vacuna BCG.

En el área sintomática se detectaron cinco (25%) residentes con síntomas sugestivos de tuberculosis, de los cuales 80% fueron síntomas respiratorios, ninguno de los residentes desarrolló tuberculosis en el plazo de nueve meses. No se encontraron anomalías radiográficas en ninguno de los residentes con PPD positivo.

Una debilidad del estudio radica en el desconocimiento del estado previo del PPD para la aplicación inicial, por lo que no se sabe si la primera prueba positiva fue resultado de una conversión. Asimismo no se realizaron refuerzos de la prueba como prevención del efecto *booster*; sin embargo, existen artículos previos con población similar a la nuestra que demuestran que la conversión de PPD se debe a la infección con tuberculosis y no a la vacunación previa.²²⁻²⁴

REFERENCIAS

1. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med.* 2006; 3 (12): e494.
2. Harries AD, Maher D, Nunn P. Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries. *Bull World Health Organ.* 1997; 75 (5): 477-489.
3. Roth VR, Garrett DO, Laserson KF, Starling CE, Kritski AL, Medeiros EA et al. A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9 (12): 1335-1342.
4. Alonso-Echanove J, Granich RM, Laszlo A, Chu G, Borja N, Blas R et al. Occupational transmission of Mycobacterium tuberculosis to health care workers in a university hospital in Lima, Peru. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (5): 589-596.
5. González C, Araujo G, Agogliá R, Hernández S, Seguel I, Sáenz C. Tuberculosis en trabajadores de salud. *Medicina (B. Aires).* 2010; 70 (1): 23-30.
6. Ostrosky-Zeichner L, Rangel-Frausto S, García-Romero E, Vázquez A, Ibarra J, León-Rosales SP. Tuberculosis en trabajadores de la salud: importancia de los programas de vigilancia y control. *Salud pública Méx.* 2000; 42 (1): 48-52.
7. García-García ML, Jiménez-Corona A, Jiménez-Corona ME, Ferreyra-Reyes L, Martínez K, Rivera-Chavira B. et al. Factors associated with tuberculin reactivity in two general hospitals in Mexico. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2001; 22 (2): 88-93.
8. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159 (1): 15-21.
9. Perez-Stable EJ, Slutkin G. A demonstration of lack of variability among six tuberculin skin test readers. *Am J Public Health.* 1985; 75 (11): 1341-1343.
10. Furcolow ML, Watson KA, Charron T, Lowe J. A comparison of the tine and Mono-Vacc tests with the intradermal tuberculin test. *Am Rev Respir Dis.* 1967; 96 (5): 1009-1027.
11. Secretaría de Salud en México. Estándares para la atención de la tuberculosis en México. 2009.
12. Secretaría de Salud de México. Manual para la prevención y control de la transmisión de la tuberculosis en establecimientos de salud. 2012.
13. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974; 99 (2): 131-138.
14. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis.* 2000; 31 Suppl 3: S71-S74.
15. Magnus K, Edwards LB, Hopkins J. The effect of repeated tuberculin testing on post-vaccination allergy. *Lancet.* 1955; 266 (6891): 643-644.
16. Friedland IR. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination. *South African Med J.* 1990; 77 (8): 387-389.
17. Sepulveda RL, Burr C, Ferrer X, Sorensen RU. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guérin at birth in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7 (8): 578-581.
18. Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RU. The influence of Calmette-Guérin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142 (1): 24-28.
19. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med.* 1994; 120 (3): 190-198.
20. Karalliedde S, Katugaha LP, Uragoda CG. Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle.* 1987; 68 (1): 33-38.
21. Johnson H, Lee B, Doherty E, Kelly E, McDonnell T. Tuberculin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuber Lung Dis.* 1995; 76 (2): 122-125.
22. Hizel K, Maral I, Karakus R, Aktas F. The influence of BCG immunisation on tuberculin reactivity and booster effect in adults in a country with a high prevalence of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10 (11): 980-983.
23. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10 (11): 1192-1204.
24. Bowerman RJ. Tuberculin skin testing in BCG-vaccinated populations of adults and children at high risk for tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8 (10): 1228-1233.

Correspondencia:

José Iván Castillo Bejarano

Av. Francisco I. Madero S/N,

Col. Mitras Centro, 64460,

Monterrey, Nuevo León, México.

Tel: 8389-1111

E-mail: jicastillobejarano@gmail.com

La respuesta inmunológica contra el virus del dengue y la vacunación

Patricia Cervantes Powell,* José Ramos Castañeda**

* Sanofi-Pasteur, México.

** Instituto Nacional de Salud Pública, México. Center for Tropical Diseases. University of Texas-Medical Branch.

RESUMEN

El dengue es la enfermedad viral transmitida por vector de mayor incidencia mundial. A fines de 2015, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) concedió el registro a la vacuna contra el dengue DENVAXIA® del Laboratorio Sanofi-Pasteur para su aplicación en México. Después de este registro, la Organización Mundial de la Salud recomendó, con ciertas restricciones, la aplicación de esta vacuna en los esquemas de vacunación nacionales; el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) de México también estableció recomendaciones para la implementación de esta vacuna en un esquema público de vacunación. La compañía fabricante presentó evidencia que demuestra que la eficacia y la seguridad de DENVAXIA® fueron adecuadas. Sin embargo, diversas situaciones han generado controversia sobre la aplicación de esta vacuna como política pública. En este trabajo se describe el comportamiento inmunológico de la infección por los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV), haciendo énfasis en los relacionados con las objeciones hechas al desempeño de DENVAXIA®.

Palabras clave: Dengue, vacunación, serotipos, flavivirus.

The immune response against dengue virus and vaccination

ABSTRACT

Dengue fever is the world's most prevalent vector-borne viral disease. At the end of 2015, the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS) granted registration of the DENVAXIA® dengue vaccine from the Sanofi-Pasteur Laboratory for application in Mexico. Following this registration, the World Health Organization recommended, with certain restrictions, the application of this vaccine in national vaccination schemes; Mexico's National Vaccination Council (CONAVA) also established recommendations for the implementation of this vaccine in a public vaccination scheme. The manufacturer presented evidence demonstrating that the effectiveness and safety of DENVAXIA® were adequate. However, several situations have generated controversy over the application of this vaccine as a public policy. This work describes the immunological behavior of the infection by the four serotypes of the dengue virus (DENV), with emphasis on those related to objections made to the performance of DENVAXIA®.

Key words: Dengue fever, vaccination, serotypes, flavivirus.

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad viral transmitida por vector de mayor incidencia mundial, ya que anualmente se presentan alrededor de 100 millones de casos.¹ En México, se observan picos epidémicos de más de 60,000 casos y desde 1995 el número de casos complicados que ameritan hospitalización se ha incrementado.²

Hasta hace poco, el control de la transmisión de este virus consistía únicamente en el control del vector; sin embargo, desde fines de 2015, la Comisión

Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) concedió el registro a la vacuna DENVAXIA® del Laboratorio Sanofi-Pasteur para su aplicación en México.³ A este registro siguieron la recomendación de la Organización Mundial de la Salud para la aplicación de esta vacuna en los esquemas de vacunación nacionales con ciertas restricciones³ y las recomendaciones del Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) de México para la implementación de esta vacuna en un esquema público de vacunación.⁴

La evidencia presentada por la compañía fabricante demostró que la eficacia y la seguridad de DENVAXIA® fueron adecuadas.⁵ No obstante, algunos aspectos de la eficacia diferencial entre serotipos y la tendencia de mayor frecuencia de hospitalizaciones en menores de seis años que

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

ocurrió durante el primer año de seguimiento hospitalario, han generado controversia sobre la aplicación de esta vacuna como política pública.⁶

En este trabajo se describen los conceptos que explican el comportamiento inmunológico de la infección por los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV), poniendo énfasis en aquéllos relacionados con las objeciones hechas al desempeño de DENGIVAXIA®.

EL VIRUS DEL DENGUE

Para comprender la respuesta inmunológica contra el DENV es necesario conocer los genes del virus y describir brevemente sus funciones.

El DENV es un virus del género *flavivirus* perteneciente a la familia *Flaviviridae*; algunos *flavivirus* de interés clínico son: el virus Zika, el virus fiebre amarilla (YF), el virus West Nile, entre otros. Todos los *flavivirus* tienen un genoma de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, esto es que sirven a la vez de ARN mensajero y están constituidos por tres proteínas estructurales C, preM/M y E y por siete proteínas no estructurales NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5.⁷ Las proteínas que generan una respuesta inmunológica celular son NS3 y NS5; mientras que las proteínas que producen una respuesta humoral son preM/M, E y NS1.⁷

NS3 es una proteína con múltiples funciones, algunas relacionadas con la replicación del genoma y otras relacionadas con el procesamiento de la poliproteína viral. NS5 es la proteína encargada de la copia del genoma viral. PreM/M es una proteína que sirve de chaperona de la proteína E, durante el trayecto de salida del virión es procesada en la red trans-Golgi (TGN) por una proteasa celular parecida a furina, por lo que los viriones maduros carecen del extremo aminoterminal (péptido preM).⁸ La proteína E es responsable de la unión e internalización del virus a la célula, por tal motivo los epítopes en esta proteína están relacionados con la neutralización (ver más adelante). Esta proteína está formada de tres dominios estructurales, dos de ellos no lineales y un tercero formado por una estructura parecida al dominio de inmunoglobulina (dominios I, II y III); en el dominio III se encuentran los determinantes antígenicos de serotipo y en los dominios I y II epítopes de reacción cruzada.⁹ No se conoce mucho sobre la función de la proteína NS1, aunque se sabe que es necesaria para que se lleve a cabo la correcta replicación del genoma; esta proteína viral se excreta, pero hay una proporción que se mantiene asociada a

la membrana plasmática; se sabe que los anticuerpos dirigidos contra esta proteína son neutralizantes y que están involucrados en la activación de células ADCC (*antibody dependent cytotoxic cells*).¹⁰

El ciclo replicativo del DENV inicia cuando el virus interactúa en la membrana plasmática de la célula blanco con un receptor cuya identidad no ha sido reconocida, incluso si la molécula DC-SIGN pudiera estar involucrada.¹¹ Una vez unida al receptor, la partícula viral es internalizada por endocitosis hasta una región cercana al retículo endoplásmico (RE). En su viaje de la membrana al RE, la vesícula va disminuyendo su pH interno, lo cual promueve un cambio conformacional en la proteína E que permite la fusión de las membranas del virus y de la vesícula endocítica, de tal forma que la nucleocápside es liberada al citoplasma donde se desestabiliza y libera el genoma.¹¹ Una vez que el genoma se pone en contacto con los ribosomas del RE, las proteínas virales son traducidas, entre ellas las que están relacionadas con la replicación viral. Así pues, el virus inmaduro es ensamblado en el RE y viaja a través del RE, luego al Golgi y finalmente a la TGN donde la proteína preM es procesada por la proteasa celular furina justo antes de salir al medio exterior.¹¹

INMUNIDAD CELULAR

Aun cuando el dengue curse con un cuadro grave, se presenta como un episodio agudo autolimitado, aunque, desde luego, si no es tratado de forma eficaz, puede ocasionar la muerte.¹² De tal manera que la participación de la respuesta celular está prácticamente limitada al control de la dispersión de la infección y a la depuración del virus. Sin embargo, algunas moléculas del MHC I o II han sido asociadas a protección y se han descrito células CD8+ con fenotipos antivirales.¹³ DENGIVAXIA® está constituida de cuatro virus quiméricos, la región que genera anticuerpos de manera predominante, preM/M-E está clonada en el contexto de la región no estructural de la cepa vacunal del virus fiebre amarilla 17D, así que se especula que las clonas de CD4+ o CD8+ específicas de fiebre amarilla no coadyuvan eficazmente con las clonas de células B específicas de DENV para generar una respuesta óptima protectora.¹⁴ No obstante, las pruebas clínicas muestran que las viremias, en los casos de aquéllos vacunados que se infectaron, son de la misma magnitud que de los controles no vacunados.¹⁵

Se considera que en determinadas circunstancias, las clonas de reconocimiento cruzado pueden estar

relacionadas con el desarrollo de manifestaciones graves como la fuga de plasma y el choque hipovolémico (ver más adelante tormenta de citocinas).¹⁶ Pese a ello, estas observaciones son controversiales, puesto que la proporción de células T de reacción cruzada es pequeña y de hecho hay una disminución general de células T por apoptosis durante la infección.¹⁷ En todo caso, la vacunación con DENG VAXIA® teóricamente debe disminuir el riesgo de desarrollo de este tipo de manifestaciones, ya que genera clonas tanto serotipo específicas para los cuatro serotipos virales como aumento de células T de reacción cruzada. En un artículo reciente se reportó que el perfil de citocinas generado por la vacunación con DENG VAXIA® comparado con el perfil de citocinas producido por sujetos inoculados con placebo e infectados por DENV es muy similar.¹⁸

Parece claro que los sujetos que desarrollan manifestaciones graves tienen viremias altas y un perfil de citocinas proinflamatorias, en particular TNF α , IL-6 e IL-8; estas citocinas tienen como característica común que alteran la permeabilidad vascular y promueven el estado de choque.¹⁹ Se le llama tormenta de citocinas a una reacción inmunológica potencialmente fatal que consiste en una retroalimentación entre las células inmunológicas, incluyendo células presentadoras de antígeno y las citocinas generadas; en otras palabras a mayor reacción celular mayor concentración de citocinas. En el caso de las infecciones por DENV, la estimulación de la respuesta de memoria heteróloga por la infección de un serotipo distinto resulta en la producción de citocinas que a su vez estimulan la proliferación de células de memoria y el incremento en la concentración de esas citocinas, de tal suerte que este círculo no se detiene hasta que la estimulación antigénica cesa, aunque por supuesto, la respuesta puede desembocar en la muerte del sujeto que desarrolla esta patología.¹⁶ No obstante, los fenómenos de fuga plasmática, disminución del número de plaquetas y la hipotensión también pueden observarse durante infecciones primarias, por lo que la tormenta de citocinas es actualmente un elemento más que puede explicar la patología.

INMUNIDAD HUMORAL

Jordi Casals-Ariet, a finales de la década de 1950, estableció la taxonomía de los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) basándose en las reacciones serológicas entre diversos virus, de tal forma que bajo el razonamiento simple de que los virus que

reaccionaban de manera similar con un suero de referencia pertenecían al mismo grupo, se desarrolló la taxonomía de los flavivirus, que años después fue corroborada por análisis filogenéticos con base en la secuencia de nucleótidos del genoma.²⁰

Las reacciones serológicas entre los miembros del género de los flavivirus definen determinantes antigénicos de grupo, el suero reconoce a todos los flavivirus; determinantes antigénicos de complejo, en los que el suero reconoce a algunos flavivirus, pero no a todos, por ejemplo el serocomplejo de encefalitis japonesa que incluye el virus West Nile, el virus Kunji y el mismo virus *Japanese Encephalitis*, entre otros; y determinantes antigénicos de tipo, cuando el suero reconoce específicamente a un solo virus, por ejemplo virus del dengue serotipo 1. Es posible encontrar sueros con reacción intermedia entre determinantes antigénicos de grupo y complejo que reciben el nombre de supercomplejo, entrecomplejo y de tipo, llamados de subcomplejo.²¹

Así pues los anticuerpos generados después de una primera infección por el DENV serán una mezcla de anticuerpos contra grupo, complejo y de tipo o desde otro punto de vista, serán una mezcla de anticuerpos de reacción cruzada o heterotípicos y anticuerpos específicos de serotipo.

Se asume que los anticuerpos de tipo específico generan protección de por vida, mientras que los anticuerpos de reacción cruzada están relacionados con la patología de los casos graves; ambos tipos de anticuerpos permanecen durante toda la vida del sujeto.²² De acuerdo con el comportamiento epidemiológico del dengue, se supone que existe un tipo de anticuerpos de reacción cruzada que son protectores, estos anticuerpos son los responsables del fenómeno de protección cruzada de corta duración, la cual puede durar entre nueve y 12 meses.²³ Evidencia reciente desafía estos conceptos, dado que se ha determinado que la respuesta cruzada es esencial para la protección del sujeto a una infección por otro serotipo de DENV, que hay reinfecciones por el mismo serotipo y que en realidad no existen estos anticuerpos de reacción cruzada de corta duración, puesto que es muy difícil determinar si lo que se observa es en verdad protección o si es infección inaparente.^{24,25}

En cuanto a las clases de los anticuerpos, las infecciones, sean primarias o secundarias, generan perfiles esperados al día 10 del inicio de la fiebre, esto es: infecciones primarias IgM+ e infecciones secundarias IgM+/IgG +. Aparentemente no hay relación con los perfiles de isotipos de IgG, pues

tanto en infecciones primarias como en secundarias la IgG1 es la más abundante.²⁶

No se conoce con precisión la proporción de anticuerpos de tipo específico con respecto a los anticuerpos de reacción cruzada; sin embargo, se estima que los de reacción cruzada se encuentran siempre en mayor proporción.²⁷ De tal forma que la respuesta inmunológica humoral de reacción cruzada explica fenómenos asociados a relación hospedero virus, como la ausencia o desarrollo de síntomas en una infección hasta los patrones de transmisión del dengue en la población humana.^{27,28}

El fenómeno más estudiado relacionado con los anticuerpos de reacción cruzada que se generan durante una infección por DENV es la potenciación inmunológica (ADE por sus siglas en inglés). El concepto fue desarrollado a fines de la década de 1970 por Scott Halstead y establece que a diluciones subneutralizantes, el suero de un sujeto infectado por DENV ocasiona una superinfección de las células blanco (células de la serie monocito-macrófago y células dendríticas), lo que resulta en una mayor carga viral.²⁹ Dado que al diluir el suero se pierde la actividad neutralizante y paralelamente los anticuerpos que reconocen el tipo, se asume que los anticuerpos responsables del ADE son los de reacción cruzada.³⁰ Por otro lado, debido a que el único factor pronóstico de desarrollo de manifestaciones graves del dengue (fiebre hemorrágica por dengue/dengue grave) es la viremia elevada y que el ADE supone una viremia incrementada, se cree que el ADE es el mecanismo que determina la patología de las infecciones graves por DENV.³¹ Como la presencia del anticuerpo de reacción cruzada es necesaria, una consecuencia del ADE es que los casos graves deberían ocurrir en infecciones secundarias o postsecundarias, de allí la creencia general de que el dengue es más grave en la segunda infección.

Experimentos *in vitro* confirman la existencia del fenómeno y en algunos modelos animales la transferencia pasiva de anticuerpos produce altas viremias y fenómenos relacionados con la patología en humanos; no obstante, no hay una corroboración definitiva de que el ADE opere *in vivo* en humanos, ni de que el riesgo de manifestaciones graves sea mayor en infecciones secundarias que en infecciones primarias como debería suceder si el ADE determinara la patología.³² A pesar de la asociación entre las infecciones secundarias por DENV y dengue grave, la mayoría de las infecciones secundarias son subclínicas o leves, por lo que los factores determinantes de la gravedad siguen siendo poco claros. Lo

que se ha observado es que las reinfecciones con intervalos pequeños entre la primera y la segunda, por lo general presentan cuadros clínicos más leves que aquéllas con intervalos mayores de 2.6 años.³³

Con todo, la hipótesis del ADE ha guiado el diseño de las estrategias de desarrollo de vacunas contra el dengue. En virtud de que la infección primaria por el virus salvaje sólo confiere inmunidad protectora contra el serotipo causante de la infección, los anticuerpos de reacción cruzada estimularían el ADE en la segunda infección provocada por un serotipo diferente; así pues el consenso de la comunidad científica fue que el candidato a vacuna contuviera los cuatro serotipos del virus para evocar la inmunidad humoral protectora en la vacunación.³⁴ DENVAXIA® y los candidatos a vacuna que actualmente están en desarrollo tienen esa característica. Por otra parte, los ensayos clínicos han mostrado que DENVAXIA® protege en 93% contra el dengue grave cuando se aplica en mayores de nueve años.¹⁵

Finalmente, no se sabe con exactitud la duración de la respuesta inmunológica humoral protectora contra el DENV, aunque estudios llevados a cabo en Nicaragua y Perú sugieren que la protección en cuanto a la presentación de síntomas podría durar hasta aproximadamente tres años; sin embargo, la protección contra infección es mucho menor que ese tiempo, de hecho se han documentado reinfecciones por el mismo serotipo, lo cual sugiere que la inmunidad contra el DENV, aun de tipo específico, no es de por vida.^{35,36}

REFERENCIAS

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496 (7446): 504-507.
2. Dantés HG, Farfán-Ale JA, Sarti E. Epidemiological trends of dengue disease in Mexico (2000-2011): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8 (11): e3158.
3. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper, July 2016-recommendations. *Vaccine*. 2017; 35: 1200-1201.
4. Publica SMdS. La Sociedad Mexicana de Salud Pública se enorgullece de haber participado en la integración de una nueva política pública: la introducción de la vacuna de dengue en México. 2016.
5. Godói IP, Lemos LL, de Araújo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Júnior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res*. 2017; 6: 165-180.
6. Halstead SB. Licensed dengue vaccine: public health conundrum and scientific challenge. *Am J Trop Med Hyg*. 2016; 95: 741-745.

7. Lindenbach BD, Rice CM. Molecular biology of flaviviruses. *Adv Virus Res.* 2003; 59: 23-61.
8. Malavige GN, Ogg GS. T cell responses in dengue viral infections. *J Clin Virol.* 2013; 58: 605-611.
9. Mukhopadhyay S, Kuhn RJ, Rossmann MG. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol.* 2005; 3: 13-22.
10. Amorim JH, Alves RP, Boscardin SB, Ferreira LC. The dengue virus non-structural 1 protein: risks and benefits. *Virus Res.* 2014; 181: 53-60.
11. Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67 (16): 2773-2786.
12. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet.* 2015; 385: 453-465.
13. Comber JD, Karabudak A, Huang X, Piazza PA, Marques ET, Philip R. Dengue virus specific dual HLA binding T cell epitopes induce CD8+ T cell responses in seropositive individuals. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10: 3531-3543.
14. Flipse J, Smit JM. The complexity of a dengue vaccine: a review of the human antibody response. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9: e0003749.
15. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1195-1206.
16. Srikiatkachorn A, Mathew A, Rothman AL. Immune-mediated cytokine storm and its role in severe dengue. *Semin Immunopathol.* 2017; 39 (5): 563-574.
17. Yang W, Yan H, Ma Y, Yu T, Guo H, Kuang Y et al. Lower activation-induced T-cell apoptosis is related to the pathological immune response in secondary infection with hetero-serotype dengue virus. *Immunobiology.* 2016; 221: 432-439.
18. Harenberg A, de Montfort A, Jantet-Blaudez F, Bonaparte M, Boudet F, Saville M et al. Cytokine profile of children hospitalized with virologically-confirmed dengue during two phase III vaccine efficacy trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10: e0004830.
19. Iani FC, Caldas S, Duarte MM, Cury AL, Cecilio AB, Costa PA et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 with the inflammatory cytokines IL-6 and IL-8. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 95: 193-200.
20. Casals J. Arboviruses. *Am J Clin Pathol.* 1972; 57: 762-770.
21. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, Porterfield JS, Westaway EG et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol.* 1989; 70 (Pt 1): 37-43.
22. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16055.
23. Snow GE, Haaland B, Ooi EE, Gubler DJ. Review article: Research on dengue during World War II revisited. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91: 1203-1217.
24. Priyamvada L, Cho A, Onlamoon N, Zheng NY, Huang M, Kovalenkov Y et al. B cell responses during secondary dengue virus infection are dominated by highly cross-reactive, memory-derived plasmablasts. *J Virol.* 2016; 90: 5574-5585.
25. Katzelnick LC, Montoya M, Gresh L, Balmaseda A, Harris E. Neutralizing antibody titers against dengue virus correlate with protection from symptomatic infection in a longitudinal cohort. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113: 728-733.
26. Koraka P, Suharti C, Setiati TE, Mairuhu AT, Van Gorp E, Hack CE et al. Kinetics of dengue virus-specific serum immunoglobulin classes and subclasses correlate with clinical outcome of infection. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 4332-4338.
27. Rothman AL, Medin CL, Friberg H, Currier JR. Immunopathogenesis versus protection in dengue virus infections. *Curr Trop Med Rep.* 2014; 1: 13-20.
28. Adams B, Holmes EC, Zhang C, Mammen MP, Jr., Nimmannitya S, Kalayanarooj S et al. Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in Bangkok. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 14234-14239.
29. Halstead SB. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *Yale J Biol Med.* 1970; 42: 350-362.
30. De Alwis R, Williams KL, Schmid MA, Lai CY, Patel B, Smith SA et al. Dengue viruses are enhanced by distinct populations of serotype cross-reactive antibodies in human immune sera. *PLoS Pathog.* 2014; 10: e1004386.
31. Endy TP, Nisalak A, Chunsuttiwat S, Vaughn DW, Green S, Ennis FA et al. Relationship of preexisting dengue virus (DV) neutralizing antibody levels to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection in Thailand. *J Infect Dis.* 2004; 189: 990-1000.
32. Endy TP. Human immune responses to dengue virus infection: lessons learned from prospective cohort studies. *Front Immunol.* 2014; 5: 183.
33. Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DA, Nisalak A, Green S, Libraty DH et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis.* 2014; 209: 360-368.
34. Moi ML, Takasaki T, Kurane I. Human antibody response to dengue virus: implications for dengue vaccine design. *Trop Med Health.* 2016; 44: 1.
35. Forshey BM, Reiner RC, Olkowski S, Morrison AC, Espinoza A, Long KC et al. Incomplete Protection against Dengue Virus Type 2 Re-infection in Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10: e0004398.
36. Forshey BM, Stoddard ST, Morrison AC. Dengue viruses and lifelong immunity: reevaluating the Conventional Wisdom. *J Infect Dis.* 2016; 214: 979-981.

Klebsiella productora de carbapenemasa en pediatría: revisión de la literatura

Kelly Márquez Herrera,* Alejandra Rojas Vega,** Germán Camacho Moreno*,***

* Infectólogo Pediatra, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia.

** Residente de 3º año de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Colombia.

*** Profesor Auxiliar, Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia.

RESUMEN

El amplio uso de carbapenémicos para el tratamiento de infecciones por *Klebsiella spp.* ha ocasionado la aparición de cepas productoras de carbapenemasas, lo cual se ha traducido en aumento de la mortalidad debida a infección por enterobacterias. El patrón de resistencia de carbapenemasas oscila entre 24 y 70%, según la serie revisada. Las bacterias productoras de carbapenemasas con frecuencia poseen genes plasmídicos que confieren resistencia a sulfonamidas y aminoglucósidos, así como un alto nivel de resistencia a quinolonas mediado por alteración en el sitio de unión, lo cual las convierte en bacterias multidrogorresistentes, dificultando su tratamiento. El problema de la resistencia antibiótica a carbapenémicos es preocupante, si se tiene en cuenta que no contamos con un gran arsenal terapéutico, razón por la que ha sido necesario reutilizar antibióticos que habían estado previamente fuera del mercado como la colistina, valerse de las propiedades farmacodinámicas de los carbapenémicos y usarlos en altas dosis e infusiones extendidas y emplear terapias combinadas con tigeciclina, fosfomicina, quinolonas o aminoglucósidos; exponiendo de esta manera a los pacientes a una gran toxicidad. La mayoría de reportes de enterobacterias productoras de carbapenemasas corresponden a infecciones en adultos. En este trabajo se describe la resistencia antibiótica en infecciones por enterobacterias en niños.

Palabras clave: *Klebsiella*, resistencia antibiótica, carbapenemasas, multiresistencia.

Carbapenemase-producing *Klebsiella* in pediatrics: literature review

ABSTRACT

The widespread use of carbapenemics for the treatment of *Klebsiella spp.* infections has resulted in the appearance of carbapenemase-producing strains, which has resulted in increased mortality due to enterobacterial infection. The carbapenemase resistance pattern ranges from 24 to 70%, depending on the revised series. Carbapenemase-producing bacteria often have plasmidic genes that confer resistance to sulfonamides and aminoglycosides, as well as a high level of resistance to quinolones mediated by alteration at the binding site, which makes them multidrug-resistant bacteria, making it difficult to treat. The problem of antibiotic resistance to carbapenems is worrying, considering that we do not have a large therapeutic arsenal, which is why it has been necessary to reuse antibiotics that had previously been out of the market such as colistin, use pharmacodynamic properties of the carbapenems and to use them in high doses and extended infusions and to use therapies combined with tigecycline, fosfomycin, quinolones or aminoglycosides; thus exposing patients to great toxicity. Most reports of carbapenemase-producing enterobacteria are from adult infections. In this work, antibiotic resistance of enterobacterial infections in children, is described.

Key words: *Klebsiella*, antibiotic resistance, carbapenemases, multiresistance.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enterobacterias son una causa importante de infección asociada al cuidado de la salud. Según reportes del NHSN (*National Healthcare Safety Network*) del CDC (*Center for Disease Control and Prevention*)

de Estados Unidos más de 21.3% de los casos de infecciones asociadas a dispositivo son causadas por enterobacterias.¹ La aparición de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas en las últimas décadas constituye un problema de salud pública, pues aumenta la morbilidad de los pacientes infectados y los costos asociados a su atención.

La primera carbapenemasa aislada en Estados Unidos fue la KPC, identificada en Carolina del Norte en 1996, en la actualidad continúa siendo la carbapenemasa más frecuente en ese país, con predominio de la clona ST258 de *Klebsiella pneumoniae*.²

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

El NHSN reportó durante los años 2006-2007 tasas de infección asociada a dispositivos por *E. coli* resistente a carbapenémicos de 4% y en *K. pneumoniae* de 10.8%. Los datos del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY para Europa y América (2007-2009) muestran que las KPC están distribuidas con mayor prevalencia en Estados Unidos e Israel, las enzimas tipo OXA e IMP se localizaron en Europa y Latinoamérica y las enzimas VIM predominaron en Grecia, Italia, Turquía y España. La enzima NDM-1 originalmente identificada en India ha surgido globalmente, siendo la carbapenemasa la más frecuentemente reportada en el periodo 2006-2007 en 38.5% de los aislamientos.²

CONCEPTOS BÁSICOS

Klebsiella es un bacilo Gram negativo fermentador de lactosa de la familia *Enterobacteriaceae*, se encuentra como microorganismo saprófito en la flora gastrointestinal y como colonizante en la piel y la nasofaringe.

Desde principios de los años 70 su participación se describe como agente causal de infecciones asociadas al cuidado de la salud, siendo un microorganismo que puede acumular plásmidos de corresponsibilidades a antibióticos, primero se observa la resistencia a aminoglucósidos, luego a cefalosporinas de tercera generación y por último a quinolonas.²

En consecuencia, el amplio uso de carbapenémicos para el tratamiento de infecciones por *Klebsiella spp.* ha ocasionado la aparición de cepas productoras de carbapenemasas, descritas a partir del año 2000. Lo anterior se traduce en una mortalidad aumentada

secundaria a la infección por enterobacterias con patrón de resistencia de carbapenemasas que oscila entre 24 y 70%, según la serie revisada.²

El problema de la resistencia antibiótica a carbapenémicos es más preocupante, incluso si se tiene en cuenta que no contamos con un gran arsenal terapéutico, razón por la que fue necesario reutilizar antibióticos que habían estado previamente fuera del mercado como la colistina, valerse de las propiedades farmacodinámicas de los carbapenémicos y usarlos en altas dosis e infusiones extendidas y emplear terapias combinadas con tigeciclina, fosfomicina, quinolonas o aminoglucósidos; exponiendo de esta manera a los pacientes a una gran toxicidad.

Las bacterias Gram negativas utilizan dos mecanismos principales para desarrollar resistencia a los carbapenémicos; la producción de carbapenemasas o una combinación de mutaciones estructurales y producción de otras enzimas betalactamasas.¹

Las enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y cefalosporinas AmpC confieren resistencia a los carbapenémicos cuando se asocian a alteraciones o pérdida de porinas, una familia de proteínas de la membrana externa de las bacterias Gram negativas que permiten la difusión de los antibióticos a través de la membrana.¹

La producción de carbapenemasas puede realizarse a nivel cromosomal o plasmídico, una clasificación aceptada en la actualidad es la de Ambler, que permite distinguir las carbapenemasas según el sitio activo de hidrólisis: las de clase A y D requieren serina en su sitio activo (serina carbapenemasas), las de clase B son zinc dependiente

Cuadro I. Clasificación de las carbapenemasas.

Mecanismo resistencia	Clasificación Ambler/ Jacoby-Bush	Base genética	Tipos notables
Carbapenemasas			
Serina	A/2f	Plasmídico	KPC
	D/2df	Cromosomal	SME, IMI, NMC-A
Metalobetalactamasa	B/3	Plasmídico	OXA
		Plasmídico	VIM, IMP, NDM
Otros mecanismos			
Hiperproducción AmpC + delección o alteración porina	C/1	Cromosomal	
Producción BLES + delección o alteración porina	A/2be	Plasmídico	CMY, FOX, ACT TEM, SHV, CTX-M

Tomado y modificado de: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an emerging problem in children. Clin Infect Dis. 2012; 55 (6).

(metalobetalactamasas), las de clase D hidrolizan la oxacilina (OXA carbapenemasas) y aunque se han detectado en enterobacterias, son más comunes en *Pseudomonas* y *Acinetobacter* (Cuadro I).¹

Las bacterias productoras de carbapenemasas con frecuencia poseen genes plasmídicos que confieren resistencia a sulfonamidas y aminoglucósidos, así como un alto nivel de resistencia a quinolonas mediado por alteración en el sitio de unión, lo cual las convierte en bacterias multidrogorresistentes, dificultando su tratamiento.¹

IDENTIFICACIÓN DE CARBAPENEMASAS EN EL LABORATORIO

Puntos de corte CLSI y EUCAST

Las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de carbapenémicos en el antibiograma constituyen el punto de partida para sospechar la presencia de una enzima carbapenemasa. El ertapenem es el antibiótico más sensible pero menos específico para la detección de carbapenemasas, especialmente en el género *Enterobacter* que puede combinar la presencia de enzimas BLEE o

AMP-C con la pérdida de porinas; por el contrario la resistencia a meropenem ofrece una adecuada sensibilidad y especificidad para la detección de carbapenemasas.³

Los puntos de corte de CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) de Estados Unidos son diferentes a los de EUCAST (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*), estos últimos tienen una dilución más alta en imipenem y ertapenem con el fin de aumentar la especificidad para la detección de carbapenemasas. A continuación se muestran los puntos de corte del CLSI y el EUCAST para carbapenémicos (Cuadros II y III).³

En el caso de Colombia se considera importante implementar los puntos de corte actuales para los carbapenémicos en CLSI M100-S22 del 2012 (ertapenem, imipenem, doripenem y meropenem) y continuar con la realización del *test* de Hodge modificado, teniendo como argumento la imposibilidad de basarse solamente en los resultados del antibiograma para predecir el éxito de una terapia con carbapenémicos y la necesidad de incrementar el control de infecciones y evitar la propagación de productores de carbapenemasas.⁴

Cuadro II. Puntos de corte CLSI vigentes para carbapenémicos.

Agente	Disco difusión (mm)			Microdilución (µg/mL)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Ertapenem	≥ 22	19-21	≤ 18	≤ 0.5	1	≥ 2
Imipenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Meropenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4

Tomado de: Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. Infectio. 2013; 17 (2).

Cuadro III. Puntos de corte EUCAST vigentes para carbapenémicos.

Carbapenémico	MIC (mg/L)		Zona diámetro disco difusión (mm) con discos de 10 µg	
	Punto corte S/I	Punto de corte tamizaje	Punto corte S/I	Punto de corte tamizaje
Meropenem	< 2	> 0.12	> 22	< 25
Imipenem	< 2	> 1	> 22	< 23
Ertapenem	< 0.5	> 0.12	> 25	< 25

Tomado y modificado de: EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. December 2013.

Pruebas fenotípicas confirmatorias de producción de carbapenemasas

Test de Hodge modificado

Se basa en la capacidad de las bacterias productoras de carbapenemasas para hidrolizar el ertapenem y el meropenem, se ha utilizado ampliamente como método fenotípico para la detección de carbapenemasas y es el único método aprobado por la CLSI con propósitos de tamizaje.³

No permite la diferenciación del tipo de carbapenemasa, pueden detectarse casos falsos positivos en enterobacterias con expresión de BLEE tipo CTX-M o hiperexpresión de AmpC, también existen casos de falsos negativos en metalobetalactamasas con baja actividad de carbapenemasa. En consecuencia, no puede utilizarse como método único para el diagnóstico de carbapenemasas en el laboratorio clínico.³

Detección de metalobetalactamasas con agentes quelantes

El EDTA priva a las metalobetalactamasas de sus cationes divalentes de zinc esenciales para su actividad hidrolítica, haciéndolas inactivas contra betalactámicos. La prueba consiste en colocar un disco de un betalactámico (meropenem, ceftazidima) cercano a un disco de EDTA, es conocida como prueba de sinergia con doble disco. La formación de un patrón de sinergia indica la presencia de una metalobetalactamasa.³

Un método alternativo consiste en determinar el halo de inhibición de un disco de betalactámico junto a su inhibidor quelante contra un disco de betalactámico solo (test de disco combinado), el

incremento del halo de inhibición denota la actividad de metalobetalactamasa.³

Detección de KPC basada en boronatos

La detección fenotípica de KPC se basa en la sensibilidad de las KPC al ácido borónico y sus derivados. Los derivados de ácido borónico recuerdan estructuralmente a los betalactámicos y se han utilizado para la detección de otros tipos de betalactamasas como las de clase C.³

Las principales limitaciones de la prueba radican en que se limita a la detección de KPC en *Klebsiella pneumoniae*, es inefectiva en la detección de KPC cuando se asocia a producción de otro tipo de carbapenemasa como VIM; además pueden existir problemas de especificidad cuando los aislamientos producen betalactamasas de tipo Amp-C, ya que el ácido borónico es un potente inhibidor de este tipo de enzimas, problema que puede solucionarse con el uso de discos de cloxacilina que hacen una inhibición selectiva de la cefalosporinasa.³

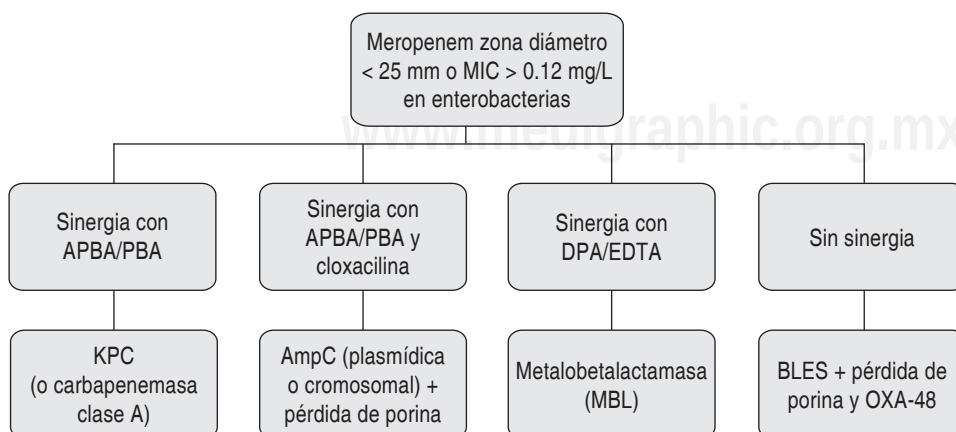
En la *figura 1* se resume la interpretación de las pruebas confirmatorias de carbapenemasas que nos ayudan a realizar una clasificación de las mismas.

Detección mediante el uso de medios cromogénicos

Existen por lo menos dos medios de agar selectivos para la detección de microorganismos productores de carbapenemasas, CHROMagar KPC y CRE agar, las especies se distinguen por el color de las colonias.³

Detección molecular de genes de carbapenemasas

Los métodos basados en reacción de cadena de polimerasa (PCR) de los genes de carbapenemasas



Tomada y modificada de: EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. December 2013. APBA = ácido aminofenil borónico, PBA = ácido fenil borónico, DPA = ácido dipicolónico, EDTA = etilendiaminetetraacético.

Figura 1.

Algoritmo para la detección de carbapenemasas.

resuelven el problema de la diferenciación fenotípica de las mismas y disminuyen el tiempo de identificación, asimismo permiten la determinación de las carbapenemasas tipo OXA para las cuales no existe un método bioquímico de confirmación.³

Detección de actividad carbapenemasa mediante espectrometría de masas

MALDI-TOF MS (*matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*) es el último avance en el reconocimiento de actividad carbapenemasa. Se basa en la ionización del material examinado y su posterior aceleración en un campo eléctrico, el tamaño de los fragmentos puede ser inferido por el tiempo de vuelo dentro del campo eléctrico. Su principal utilidad es la identificación de especies bacterianas, pero su uso todavía es limitado en la detección de carbapenemasas.³

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS

Los factores de riesgo descritos de infección o colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas son: enfermedades críticas, exposición al cuidado de la salud, trasplante reciente de órgano sólido o células progenitoras hematopoyéticas, ventilación mecánica, larga estancia hospitalaria, exposición previa a antibióticos principalmente cefalosporinas, fluoroquinolonas y carbapenémicos.^{1,2}

En Grecia se realizó un estudio de casos y controles en dos hospitales, tomando como casos a los pacientes infectados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y como controles a los pacientes infectados por *K. pneumoniae* sensible a carbapenémicos, hospitalizados entre octubre de 2000 y mayo de 2006. Se incluyeron en total 106 pacientes adultos, 53 casos y 53 controles y se observó una mortalidad de 30.1 y 33.9% respectivamente. El análisis bivariado mostró que la exposición a penicilinas antipseudomónicas ($p = 0.004$), carbapenémicos ($p = 0.01$), quinolonas y glucopéptidos ($p < 0.001$); así como la admisión a unidad de cuidados intensivos ($p = 0.002$), traqueostomía ($p = 0.02$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p = 0.04$), cirugía con colocación de cuerpo extraño ($p = 0.04$) y ventilación mecánica ($p = 0.02$) se asoció a la infección por cepas resistentes a carbapenémicos. El análisis multivariable mostró que la exposición a quinolonas (OR 4.54, IC 95%) y a penicilinas antipseudomónicas

(OR 2.57, IC 95%) fueron los factores de riesgo independientes de la infección por *Klebsiella* resistente a carbapenémicos.⁵

Los factores de riesgo asociados a las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos también fueron investigados por un estudio de casos y controles en un hospital de São Paulo, Brasil, entre enero de 2006 y agosto de 2008, al mismo tiempo se condujo un estudio de cohorte para evaluar la asociación entre resistencia a carbapenémico y mortalidad. Se incluyeron 60 pacientes adultos (20 casos y 40 controles); la mortalidad fue mayor en los pacientes infectados con cepas resistentes a carbapenémicos en comparación con los infectados con cepas sensibles (50 versus 25.7%), en el análisis multivariable el tiempo de duración del catéter venoso central fue un factor de riesgo independiente asociado a la infección por *Klebsiella* resistente a carbapenémicos (OR 1.07, IC 95%). Todas las cepas excepto una portaron el gen bla-CTX-M-2 (betalactamasa de espectro extendido), no se detectaron genes codificantes de AMP-C o carbapenemasas.⁶

Un estudio de cohorte prospectivo realizado en el Hospital San Vicente de Paul en Medellín, Colombia, entre octubre de 2009 y abril de 2010 incluyó 243 pacientes adultos infectados con *K. pneumoniae*, 84 con cepas resistentes y 159 con cepas sensibles; como factores de riesgo asociados a infección por cepas resistentes se observó que pertenecían al sexo femenino (OR = 2.5, IC 95%), la coexistencia de enfermedad cardiovascular (OR 2.13), el uso previo de ceftriaxona (OR 9.52) y de carbapenémicos (OR 4.23). Algunos factores predictores de mortalidad fueron padecer una neoplasia maligna (HR 4.43, IC 95%) y necesidad de ventilación mecánica (HR 3.81). No hubo diferencia en la mortalidad a 30 días cuando se comparó el grupo infectado por cepas resistentes contra el infectado por cepas sensibles de *K. pneumoniae*.⁷

ANTECEDENTES EN PEDIATRÍA

La mayoría de los datos descritos en la literatura reportan infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas en adultos, existiendo pocos estudios al respecto en pediatría. En un artículo publicado en la revista *Clinical Infectious Disease* en el año 2012 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura sobre «resistencia antibiótica en infecciones por enterobacterias en niños» de 1948 a 2012 en las bases de datos MEDLINE, Cochrane y Scopus y solamente se hallaron seis artículos y un programa de vigilancia SMART 2011.¹

Los seis estudios encontrados y el programa SMART incluyeron 64 aislamientos de 63 niños cultivados entre 2002 y 2010. La edad media de los niños fue de un año (rango de 0-17 años), la estancia hospitalaria promedio antes de la infección por enterobacteria productora de carbapenemasa fue de 16 días (rango 1-385 días), los servicios de hospitalización en su orden de frecuencia fueron: 32 niños en UCI pediátrica o neonatal (53%), 11 en salas de pediatría (18%), nueve en servicios quirúrgicos (15%), cuatro en hematooncología (7%) y tres en otras salas (5%), se detectó un niño infectado en el servicio de urgencias.¹

Se documentó comorbilidad asociada en 34 (92%), de 37 niños de los que se obtuvo esta información a partir de los estudios, las patologías más comunes fueron: enfermedad pulmonar en 11 niños (30%), prematuridad en 10 (27%), leucemia o tumor sólido en siete (19%), cardiopatía en siete (19%), enterocolitis necrosante y/o síndrome de intestino corto en cinco (14%) y trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas en cuatro (11%). Diecinueve niños (51%) recibían inmunosupresores en el momento de la infección, 18 de 42 niños (43%) se sometieron a un procedimiento quirúrgico, 12 (67%) de ellos fueron a nivel gastrointestinal, se reportó un dispositivo invasivo en 37 (90%) de 41 niños. Treinta y seis de 37 niños (97%) recibieron antibiótico antes de la infección por germen productor de carbapenemasa, sin que se obtuvieran datos respecto al esquema antimicrobiano recibido.¹

Con respecto a la microbiología de los aislamientos, 22 cepas (34%) fueron especies de *Enterobacter*, 20 (31%) fueron especies de *Klebsiella* y 18 (28%) de *E. coli*. Los aislamientos se obtuvieron de sangre en 19 niños (30%), orina en 16 (25%), tracto gastrointestinal en 12 (19%) y tracto respiratorio en 11 (17%). La carbapenemasa que se encontró con más frecuencia fue NDM en 23 casos (36%), seguida de KPC en 22 (34%) y VIM en 15 (23%).¹

Los tratamientos utilizados fueron: aminoglucósidos en 14 casos (58%), en cinco de estos casos el aminoglucósido se asoció a fluoroquinolona (cuatro casos) o trimetoprim-sulfametoxazol (un caso); se utilizó tigeciclina como monoterapia en un caso. Nueve niños (38%) no recibieron antibioticoterapia específica para el aislamiento, seis de estos niños sobrevivieron a la infección y no presentaron recurrencia de la misma. El promedio de estancia hospitalaria después de la infección fue de 23 días (rango 0-414 días).¹

La tasa de mortalidad fue menor a la reportada en adultos, cinco (10%) de 52 niños murieron en el periodo del estudio y cuatro (80%) de estas muertes fueron atribuidas a la infección por enterobacteria productora de carbapenemasa. La recurrencia de la infección ocurrió en tres (8%) de 37 niños, de los cuales uno tuvo cinco infecciones adicionales por el mismo germen.¹

TRATAMIENTO

Las enzimas carbapenemasas confieren resistencia de bajo a alto nivel a todos los betalactámicos disponibles comercialmente, con la excepción del aztreonam para las metalobetalactamasas y las oximino-cefalosporinas en el caso de OXA-48. Además, las enterobacterias productoras de carbapenemasas también son resistentes a quinolonas y TMP-SMX. Por tal motivo los antibióticos que más se usan para su tratamiento incluyen tigeciclina, fosfomicina, colistina y aminoglucósidos, mismos que también pueden mostrar cierto grado de resistencia.¹

Es importante anotar que la producción de carbapenemasas no siempre se traduce en falla terapéutica cuando se utilizan carbapenémicos en el tratamiento, se reporta eficacia terapéutica en aproximadamente 70% de los casos cuando las MICs son de cuatro µg/mL, sin mostrar ninguna diferencia respecto a las MICs de 2 µg/mL. En la actualidad el pilar del tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas es la combinación de al menos dos agentes con actividad *in vitro*, el cual ha demostrado mayor eficacia que la monoterapia en múltiples estudios observacionales.⁸

En la búsqueda de la literatura relacionada con la creación de guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica no fue posible encontrar estudios aleatorizados que compararan el uso de terapia combinada contra monoterapia. Se hallaron cuatro estudios de cohortes retrospectivos que incluyeron pacientes con infección de torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (uno de ellos incluyó productoras de VIM), en tres de ellos la terapia combinada se asoció a menor mortalidad en comparación con la monoterapia. En el estudio de Tumbarello todos los antimicrobianos se utilizaron a dosis altas (colistina 6-9 millones de unidades internacionales, tigeciclina 100-200 mg, gentamicina 4-5 mg/kg) y el meropenem se administró a dosis de dos gramos cada ocho horas en infusión extendida. La monoterapia se usó principalmente en casos de infecciones urinarias, mientras que la terapia combinada se empleó en las

Cuadro IV. Respuesta clínica y/o tasa de sobrevida en pacientes con infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasa de diferentes cohortes tratados con diferentes regímenes de antibióticos.

	Referencia			
	Tumbarello et al.	Qureshi et al.	Zarkotou et al.	Daikos et al.
Monoterapia	54 (25/46)	58 (11/19)	53 (8/15)	55 (40/72)
Carbapenémico	NR	50 (2/4)	0 (0/1)	42 (5/12)
Tigeciclina	47 (9/19)	20 (1/5)	60 (3/5)	59 (16/27)
Colistina	50 (11/22)	43 (3/7)	43 (3/7)	45 (10/22)
Aminoglucósido	20 (1/5)	100 (1/1)	100 (2/2)	78 (7/9)
Terapia combinada	34 (27/79)	13 (2/15)	100 (20/20)	73 (75/103)
Carbapenémico + colistina	NR	80 (4/5)	100 (2/2)	57 (4/7)
Carbapenémico + tigeciclina	NR	100 (3/3)	100 (1/1)	50 (2/4)
Carbapenémico + aminoglucósido	NR	NR	0 (0/1)	89 (8/9)
Colistina + tigeciclina	69 (16/32)	100 (1/1)	100 (9/9)	76 (16/21)
Colistina + aminoglucósido	NR	NR	100 (2/2)	71 (12/17)
Tigeciclina + aminoglucósido	50 (6/12)	100 (2/2)	100 (3/3)	55 (11/20)
Carbapenémico + tigeciclina + colistina o aminoglucósido	13 (3/24)	NR	NR	100 (11/11)

Tomado y modificado de: Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33 (5).

UCI en pacientes con MIC de colistina y tigeciclina. El estudio de Daikos reveló que la terapia combinada se asociaba a menor mortalidad, en particular en pacientes con choque séptico y enfermedad de base fatal (*Cuadro IV*).⁹

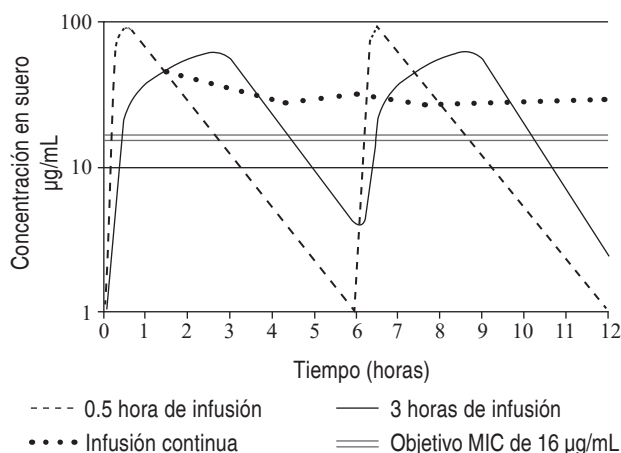
Infusión prolongada de carbapenémicos

La muerte de la bacteria se logra cuando la concentración del betalactámico excede las MICs del microorganismo por lo menos 40% del tiempo de los carbapenémicos. Las dosis intermitentes ocasionan picos en las concentraciones séricas del antibiótico, con posterior reducción casi total en las mismas; la prolongación de la dosis permite alcanzar el objetivo de tiempo > MIC (*Figura 2*).^{8,10}

En niños con infecciones por enterobacterias productoras por carbapenemasas con MIC de meropenem menores o iguales a ocho se han empleado infusiones prolongadas de altas dosis de meropenem (40 mg/kg/dosis) en combinación con otro agente activo como aminoglucósido, fluoroquinolona o colistina.⁸

Aminoglucósidos

Inhiben la síntesis de proteínas a través de la unión a la subunidad 30S del ribosoma, tienen una actividad



Tomado de: Fraimow H, Nahra R. Resistant gram-negative infections. *Crit Care Clin.* 2013; 29 (4): 895-921.

Figura 2. Tiempo de betalactámico en la MIC. Diferencia entre administración en bolos e infusión continua.

de concentración dependiente y un efecto postantibiótico prolongado. Los aminoglucósidos disponibles en el mercado son amikacina, gentamicina, tobramicina y recientemente la plazomicina (ACHN-490) está en desarrollo, la cual ha demostrado actividad *in vitro* contra enterobacterias productoras de carbapenemasa.^{10,11}

Tienen una adecuada penetración en huesos, líquido peritoneal y orina, con limitada penetración en líquido cefalorraquídeo (LCR) y próstata. La nefrotoxicidad secundaria a la acumulación del medicamento en las células del túbulo proximal es el principal efecto adverso y es reversible con la suspensión del fármaco. Otro efecto adverso frecuente es la ototoxicidad, la cual es irreversible y puede manifestarse como daño coclear o vestibular.^{10,11}

Polimixinas

La polimixina E (también conocida como colistimetato) y la polimixina B son péptidos cíclicos que difieren en un aminoácido y poseen actividad contra Gram negativos. Actúan a través de la interacción electrostática entre el polipéptido catiónico del antimicrobiano y el lipopolisacárido aniónico de la membrana externa de la bacteria, ocasionando la pérdida del contenido celular y lisis celular.^{8,10,11}

El colistimetato es una prodroga que es hidrolizada a colistina activa y derivados sulfometilados inactivos. Los dos problemas principales de las polimixinas son la neurotoxicidad y nefrotoxicidad: la neurotoxicidad abarca desde parestesias hasta bloqueo neuromuscular y se describe en 4-6% de los pacientes, la nefrotoxicidad se reporta en 14-53% de los casos, es dependiente de la dosis y duración del tratamiento, pero reversible tras la suspensión del mismo.^{8,10,11}

Tigeciclina

Es una glicilciclina que fue modificada para superar los dos principales mecanismos de resistencia de las tetraciclinas. Su acción es bacteriostática, inhibe la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 30S ribosomal. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales y neumonías adquiridas en la comunidad.^{8,10,11}

Tiene un amplio volumen de distribución, alcanza adecuadas concentraciones en piel, vesícula biliar, intestino y tejido pulmonar; por el contrario sus concentraciones plasmáticas son bajas, por lo que es inadecuada para el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo. Sus concentraciones en el tracto urinario también son bajas y debe evitarse su uso en el tratamiento de infecciones urinarias. Los efectos adversos más frecuentes son náusea y vómito, reportados hasta en 30% de los pacientes.^{8,10,11}

Existen datos que soportan un aumento de la mortalidad en pacientes con infecciones invasivas

tratadas con tigeciclina como monoterapia en comparación con otros antibióticos, en 2010 la FDA hizo una advertencia sobre la tigeciclina debido al aumento del riesgo de mortalidad.^{8,10,11}

Fosfomicina

Es un derivado del ácido fosfónico, tiene acción bactericida contra un gran espectro de Gram negativos y Gram positivos. Inactiva la enzima piruvil-transferasa e inhibe la síntesis de la pared celular.^{8,10,11}

Tiene bajo peso molecular y una unión casi nula a proteínas, lo que permite una distribución favorable en tejidos como riñón, vejiga, próstata, piel, pulmón, tejidos blandos, huesos y LCR. Las concentraciones séricas no son equiparables en las formulaciones oral y endovenosa, razón por la cual sólo se recomienda la presentación oral en cistitis.^{8,10,11}

Los efectos adversos más frecuentes de las formulaciones orales son gastrointestinales, usualmente son leves y transitorios. El uso de formulaciones parenterales ha reportado flebitis y reacciones alérgicas.^{8,10,11}

Temocilina

Derivado semisintético de la ticarcilina, se une a las proteínas de unión a la penicilina (PBP) e inhibe la síntesis de la pared celular. Su actividad es tiempo dependiente y está limitada a las enterobacterias, mostrando estabilidad contra una variedad de beta-lactamasas que incluyen carbapenemasas.^{10,11}

Se distribuye bien en la mayoría de tejidos y tiene una alta unión a proteínas (70-85%), su eliminación es renal por filtración glomerular y secreción tubular, tiene una vida media de cuatro a seis horas. En general es bien tolerada, pueden presentarse reacciones alérgicas con urticaria.^{10,11}

Cuadro V. Tratamiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos en pediatría.

	Primera línea	Segunda línea
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente Carbapenem	Infusión prolongada meropenem + Aminoglucósido o fluoroquinolona o colistina	Tigeciclina Fosfomicina IV Fosfomicina oral (cistitis)

Tomado y modificado de: Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. Clin Infect Dis. 2014; 58 (10).

Cuadro VI. Dosis de antibióticos utilizados en pediatría para el tratamiento de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

Antibiótico	Dosis	Gémenes no cubiertos
Meropenem	40 mg/kg/dosis c/8 horas en infusión extendida	<i>Serratia</i> <i>Proteus</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Edwardsiella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i>
Amikacina	15 mg/kg/día	
Gentamicina	5 mg/kg/día	
Ciprofloxacina	30 mg/kg/día c/12 horas	
Colistina	5 mg/kg/día c/12 horas *Dosis calculada con base en colistina activa	
Tigeciclina	1 mg/kg/dosis c/12 horas Dosis máxima 100 mg c/12 horas	
Fosfomicina	200-400 mg/kg/día en 2 a 3 dosis	

A continuación se resumen las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes pediátricos, así como las dosis de los antibióticos utilizados para el manejo de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (*Cuadros V y VI*).

REFERENCIAS

1. Logan LK. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an emerging problem in children. Clin Infect Dis. 2012; 55 (6): 852-859.
2. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev. 2012; 25 (4): 682-707.

3. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. December 2013, pp 1-40.
4. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramírez CR, De la Cadena E et al. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. Infectio. 2013; 17 (2): 80-89.
5. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatoglou FC, Papaioannou V et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. J Antimicrob Chemother. 2007; 60 (5): 1124-1130.
6. Correa L, Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. BMC Infect Dis. 2013; 13: 80.
7. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. Rev Chil Infectol. 2012; 29 (2): 175-182.
8. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. Clin Infect Dis. 2014; 58 (10): 1439-1448.
9. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infect Microbiol Clin. 2015; 33 (5): 337.e1-337.e21.
10. Fraimow H, Nahra R. Resistant gram-negative infections. Crit Care Clin. 2013; 29 (4): 895-921.
11. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a review of treatment and outcomes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013; 75 (2): 115-120.

Correspondencia:

Dr. Germán Camacho Moreno

E-mail: germancitmd@hotmail.com

Síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes*: reporte de caso y revisión de la literatura

Napoleón González Saldaña,* Rossela Vega Castro,** Luis Romero Reyes,*** Valeria Gómez Toscano⁺

* Infectólogo Pediatra, Jefe del Departamento de Infectología,

** Médico Residente de 3º año de Pediatría,

*** Médico Residente de 2º año de Infectología Pediátrica,

⁺ Médico Infectólogo adscrito al Departamento de Infectología.

Instituto Nacional de Pediatría, México.

RESUMEN

Una de las presentaciones más severas causadas por *Streptococcus pyogenes* es el síndrome de choque tóxico, descrito por primera vez en 1978 y clásicamente asociado a ciertos factores predisponentes como varicela o uso de tampones. Éste se define como choque con falla orgánica múltiple desencadenada de forma aguda por este agente, la mayoría de las veces en pacientes inmunocompetentes. Su evolución es tan agresiva que puede condicionar el fallecimiento del paciente en menos de 48 horas secundario a la respuesta inflamatoria que se desencadena por la reacción inmunológica del huésped ante la bacteria y su toxina. Se presenta el caso de una paciente con dicho síndrome sin los factores predisponentes previamente descritos y se hace una breve revisión de la literatura.

Palabras clave: Síndrome de choque tóxico, *Streptococcus pyogenes*.

Streptococcus pyogenes toxic shock syndrome: case report and literature review

ABSTRACT

One of the most severe diseases caused by Streptococcus pyogenes is toxic shock syndrome, first described in 1978 and classically associated with some predisposing factors such as chickenpox or tampon use. It is defined as shock with multiple organ failure acutely triggered by this agent, most of the time in immunocompetent patients. Its evolution is so severe that the patients may die in the first 48 hours due to the inflammatory response secondary to the host's immune response against the bacteria and its toxin. A female case with this syndrome without the previously described predisposing factors is presented, and a brief revision of the literature is done.

Key words: Toxic shock syndrome, *Streptococcus pyogenes*.

INTRODUCCIÓN

Habitualmente menos de 10% de las infecciones estreptocócicas se asocian a síndrome de choque tóxico (SCT). Sin embargo, se ha estimado que las infecciones invasivas secundarias a *Streptococcus pyogenes* en niños pueden tener una mortalidad de hasta 4.4-19.3% en algunas series.¹ Este microorganismo posee varios factores de virulencia, lo que nos habla de su capacidad invasiva e inmuoestimuladora. Las múltiples toxinas superantígeno, producidas por estimulación bacteriana propician la proliferación de una cantidad de células T mucho mayor que los

antígenos convencionales, que a su vez originan el SCT.² En este síndrome se pone en marcha una respuesta inflamatoria sistémica provocada por una gran producción de citocinas, las cuales se consideran responsables de gran parte de las alteraciones que producen los superantígenos: escape capilar con hipotensión, choque, falla multiorgánica y muerte. El detonante es el microorganismo, pero la respuesta del huésped es la que determina la complejidad y la gravedad del cuadro clínico.³

A continuación se presenta el caso de una paciente con infección documentada por *S. pyogenes* y SCT secundario.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 10 años de edad sin antecedentes de importancia. Cuadro de malestar general,

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

fiebre de 39 °C, odinofagia, dolor en muslo y cadera derechos, intenso y sin irradiaciones con presencia de eritema, incremento de la temperatura de la región y dificultad a la deambulaci3n. Exacerbaci3n de los sntomas en pocas horas, se agrega cefalea en regi3n frontal de tipo puls3til, sin precipitantes ni atenuantes, fotofobia, n3usea y v3mito de contenido g3strico, por lo que recibe tratamiento sintom3tico con antiinflamatorio no esteroideo y antibi3tico no especificado. Sin embargo, se refiere incremento del malestar en el muslo derecho y extensi3n a regi3n gl3tea, as3 como progresi3n de la cefalea hasta ser incapacitante. Al d3a siguiente se agrega dolor abdominal de predominio en mesogastrio con irradiaci3n a fosas iliacas, dolor tor3cico de tipo opresivo, acompa1ado de disnea y exantema eritematoso en t3rax y extremidades con presencia de petequias en pliegues y t3rax superior.

La paciente es llevada al hospital pedi3trico, su condici3n en general es mala: hipoactiva, hiporreactiva, hipotensa y con datos de respuesta inflamatoria sist3mica. Se inicia reanimaci3n con dos cargas de cristal3ide con respuesta parcial, por lo que se agrega apoyo amin3rgico con norepinefrina y dobutamina. Se descartan abdomen agudo y necrosis avascular de la cabeza del f3mur. Durante su estancia en el hospital pedi3trico se documentan hipotermia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia y se inicia cefuroxima a 100 mg/kg/d3a. El examen general de orina se reporta patol3gico con hematuria macrosc3pica; el ultrasonido renal sin alteraciones. Se documenta falla renal con creatinina de 7.24 mg/dL; potasio de 5.2 mEq/L, tiempo de protrombina 36.3 segundos, tiempo de tromboplastina parcial de 14.4 segundos. Cursa con gingivorragia y sangrado en esclera de ojo derecho, por lo que se transfunden cuatro concentrados plaquetarios. Evoluciona con anuria y se indica bumetanida.

Se traslada al Instituto Nacional de Pediatr3a seis d3as despu3s de la hospitalizaci3n en segundo nivel. A su ingreso la paciente est3 somnolienta, con respuesta a est3mulos dolorosos, pero escasa al est3mulo verbal, hemodin3micamente taquic3rdica, con frecuencias entre 120 y 130 lpm, piel con palidez de mucosas, sangrado de mucosa oral, con abundantes secreciones y datos de dificultad respiratoria, campos pulmonares hipoventilados de predominio bibasal, abdomen sin peristalsis, doloroso a la palpaci3n de predominio en fosa iliaca derecha, con Blumberg +, Rovsing +, McBurney +, talopercusi3n +, psoas y obturador +, inflamaci3n en regi3n pelvicoinguinal (*Figura 1*), eritema



Figura 1. Eritema e inflamaci3n inguinal, lesi3n primaria.



Figura 2. Eritema palmar.



Figura 3. Segundo oratejo necr3tico y eritema plantar.

palmoplantar (Figuras 2 y 3), extremidades frías, con signos de necrosis en el segundo orjejo de pie derecho (Figura 3), llenado capilar menor de tres segundos y pulsos periféricos débiles. Se decide realizar secuencia rápida de intubación por deterioro neurológico, datos de dificultad respiratoria y protocolo de manejo de choque. Se reporta una biometría hemática con hemoglobina 9.3 g/dL, hematocrito 26.4%, leucocitos 39,700/ μ L, neutrófilos totales 34,100/ μ L, linfocitos totales 4,800/ μ L, monocitos 800/ μ L, plaquetas 41,000/ μ L, pruebas de función hepática con ALT 30 UI/L, AST 84 UI/L, GGT 16 UI/L, bilirrubina total 5.1 mg/dL, bilirrubina indirecta 2 mg/dL, bilirrubina directa 3.1 mg/dL, albúmina 2.8 g/dL, colesterol 94 mg/dL, una química sanguínea con glucosa 133 mg/dL, urea 218 mg/dL, creatinina 5.9 mg/dL, ácido úrico 13 mg/dL, BUN 102 mg/dL, y unos electrolitos séricos con sodio 139 mEq/L, potasio 4.1 mEq/L, cloro 102 mEq/L, calcio 6.7 mg/dL, magnesio 2.11 mg/dL, fósforo 6.6 mg/dL, CPK 1880 UI/L, CPK-MB 78 UI/L, proteína C reactiva 31 mg/dL, velocidad de sedimentación globular 25 mm/L h; ANA positivo, antimieloperoxidasas 5.03 UR/mL, antiproteinasa-3 8.11 UR/mL, C3 45.6 mg/dL, C4 15.2 mg/dL, anticardiolipinas IgA, IgG e IgM negativos, ANCA negativo, anti-B2-glicoproteína IgG, IgA e IgM negativos e índice ACL 1.4, con lo que se descarta síndrome antifosfolípidos. Se realiza laparotomía exploradora en la que sólo se encuentra líquido libre en cavidad de características citrinas. Persiste inestabilidad hemodinámica a su regreso de quirófano, continúa con apoyo ventilatorio, por sospecha de SCT se inicia tratamiento con meropenem a 20 mg/kg/dosis y clindamicina a 40 mg/kg/día así como gammaglobulina humana intravenosa a dosis inmunomoduladora (1 g/kg/dosis).

Durante su estancia en la terapia intensiva persisten la fiebre, la falla hematológica (coagulación intravascular diseminada, la cual es tratada con enoxaparina) y la falla renal (que no responde a manejo conservador, por lo que se solicita ultrasonido, el cual descarta trombosis renal y se somete a tratamiento sustitutivo con hemodiálisis). La resonancia magnética de extremidades inferiores revela edema difuso de tejidos blandos superficiales y profundos en pelvis y muslos, con colección en músculos abductores del lado derecho, a considerar hematoma versus absceso (Figura 4). Se decide agregar teicoplanina a 6 mg/kg/dosis al esquema de clindamicina y meropenem en día 10. Se corrobora además vasculitis secundaria de pequeños y



Figura 4. Imagen de RM que demuestra edema difuso de tejidos blandos a nivel inguinal.

medianos vasos por necrosis en el segundo orjejo de pie derecho. Se confirma el diagnóstico de SCT secundario a *S. pyogenes* (antiestreptolisinas «O» positivas-primera determinación 450 U Todd y segunda determinación 2,570 U Todd con 10 días de diferencia) con los siguientes criterios diagnósticos: a) insuficiencia renal (creatinina entre 5.9 y 7.2 mg/dL), b) coagulopatía (menos de 100,000/ μ L plaquetas), c) afección hepática (AST 84 UI/L), d) síndrome de insuficiencia respiratoria con hipoxemia, e) erupción eritematosa macular generalizada con posterior descamación y f) necrosis de tejidos blandos.

Después del ingreso, al cabo de 12 días remite la falla renal, a los 13 días se suspende el apoyo aminérgico y a los 14 días se logra extubación exitosa de la paciente.

Evoluciona hacia la mejoría, aún con orjejo necrótico y una biometría hemática con hemoglobina 11.8 g/dL, hematocrito 33.2%, leucocitos 10,900/ μ L, neutrófilos 61%, linfocitos 32%, monocitos 5%, plaquetas 484,000/ μ L, proteína C reactiva de 1.27 mg/dL. Es egresada a domicilio después de 38 días de estancia intrahospitalaria y cumplimiento de esquema antibiótico intravenoso con meropenem por 35 días, teicoplanina por 14 días y clindamicina por 10 días, con receta por ciprofloxacino a 30 mg/kg/día y clindamicina a 30 mg/kg/día vía oral hasta el desprendimiento del orjejo necrótico. Se solicita RM de control de cadera y extremidades a los dos meses del egreso, la cual evidencia disminución importante del edema de los tejidos blandos superficiales y profundos, aún con cambios inflamatorios en los músculos abductores en el lado derecho. Se reporta desprendimiento espontáneo del orjejo necrótico cinco meses posterior al evento. A la fecha, paciente con recuperación de la actividad física.

DISCUSIÓN

Las infecciones por *S. pyogenes* son conocidas desde siglos atrás, durante el siglo XVII y XVIII se consideraban un azote maligno de la humanidad. Pandemias de infecciones por este microorganismo como sepsis y choque tóxico por escarlatina condicionaron la muerte de miles de pacientes.⁴

Las infecciones relacionadas con este agente representan cerca de 12% de las consultas pediátricas, siendo sus complicaciones graves poco frecuentes. Las manifestaciones clínicas comprenden una amplia variedad que va desde el comportamiento benigno de las infecciones superficiales hasta el incierto pronóstico de las enfermedades profundas e invasivas; el desarrollo de éstas se describen mediante múltiples condiciones relacionadas con el paciente y la patogenia de la bacteria.⁵

En años recientes ha incrementado el reporte de fascitis necrosante o de SCT por *S. pyogenes* en niños. En la mayoría de los casos, las infecciones cutáneas, traumas o procedimientos quirúrgicos menores son los responsables de la invasión estreptocócica con datos de respuesta inflamatoria.⁶

Dicho microorganismo posee mecanismos múltiples de patogenia, el gen *inv+* en cepas M1 facilita su penetración incluso a través de la mucosa intacta.⁷ Existen estudios que han demostrado un incremento en la prevalencia de cepas M1-M3 aisladas en orofaringe relacionado con el aumento de la incidencia de SCT y falla multiorgánica. La proteína M es un factor de virulencia importante que ayuda a la inhibición de la fagocitosis en ausencia de opsonización de anticuerpos, promueve la adherencia a las células epiteliales y ayuda a sobrellevar la inmunidad innata del paciente.⁸ También se ha reportado la intervención de células dendríticas como presentadoras de antígeno ante la respuesta inmunológica del hospedero al *S. pyogenes*. Estas células proveen señales de daño al sistema inmunológico y modulan la diferenciación y activación de linfocitos, mediado por CD40, CD80 y CD86, otras son condicionadas por citocinas y quimioquinas especiales. Este proceso es crucial para el montaje de una respuesta inmunológica innata adecuada contra el patógeno así como para el apropiado desarrollo de células T y B mediado por respuestas adaptativas.⁸⁻¹⁰

El síndrome de choque tóxico se define como choque y falla orgánica múltiple al inicio de una infección estreptocócica o estafilocócica en un paciente con foco infeccioso claro o inespecífico.¹¹ Los primeros casos fueron descritos en la década de

los 80, la mayoría de ellos inmunocompetentes sin antecedentes infecciosos evidentes.²

La invasión del *S. pyogenes* es poco común después de una faringoamigdalitis o escarlatina. En el caso de nuestra paciente se describe fascitis necrosante como causa del SCT, cuyo agente etiológico por frecuencia se sugiere *S. pyogenes*.²

Entre los factores predisponentes identificados en pacientes con SCT se encuentran la infección por virus varicela zóster, el uso de tampones y las lesiones aisladas en piel; con mayor frecuencia en las estaciones de invierno y primavera. La ingesta de AINEs puede enmascarar los signos y síntomas tempranos y retrasar el manejo oportuno (como posiblemente ocurre en este caso), dando paso a la acción de la toxina en los mecanismos de inmunidad del paciente.³

La fisiopatología del síndrome de choque tóxico estreptocócico está comandada por la producción de citocinas secundaria a la infección por *S. pyogenes* que genera una reacción inflamatoria difícil de controlar.^{7,8} La exotoxina pirógena del *S. pyogenes* tiene la habilidad de causar fiebre, suprimir la síntesis de anticuerpos IgM y actuar como superantígeno. Estas toxinas pueden por sí solas estimular las células T y generar una tormenta de citocinas. Entre las citocinas, el factor de necrosis tumoral desempeña un papel central en la generación del choque y la falla multiorgánica.³

La enfermedad tiene tres fases arbitrarias: en la primera fase el paciente presenta pródromos tipo influenza caracterizados por fiebre, escalofríos, mialgias, náusea, vómito (como en este caso) e incluso diarrea; esta fase dura 24-48 horas antes de que el paciente desarrolle hipotensión. Un dolor agonizante del sitio primario de infección (en el caso de la paciente a nivel del muslo y cadera derechos, con extensión a región glútea) es el evento más importante durante el inicio del SCT. La taquicardia, taquipnea y fiebre persistente marcan una evolución a la segunda fase del SCT, en la cual se inicia por lo general el manejo terapéutico agresivo. La tercera fase se caracteriza por un repentino establecimiento del choque y falla orgánica múltiple (nuestra paciente llega a un hospital pediátrico en esta fase) y los pacientes pueden morir luego de 24-48 horas de hospitalización.^{5,7} El abordaje de laboratorio debe incluir biometría hemática, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación para la valoración del daño orgánico, además de la toma de cultivos de faringe, sangre y lesiones en piel, en caso de haber, para el aislamiento del microorganismo (en este caso se

hacen los estudios de laboratorio pertinentes y se documenta la falla orgánica múltiple; si bien no se obtiene aislamiento del microorganismo, se reportan antiestreptolisinas positivas y se documenta necrosis de tejidos blandos). La cuenta leucocitaria puede estar elevada o normal. Debe mantenerse vigilada la creatinina sérica, sobre todo en la segunda fase en la que inicia la hipotensión. La albúmina y el calcio generalmente están bajos al ingreso y sufren un descenso posterior conforme se desarrolla el síndrome de fuga capilar (como en este caso). La CPK sérica está muy elevada en pacientes que presentan fascitis necrosante y mionecrosis (también como en este caso). La trombocitopenia es un signo temprano de coagulación intravascular diseminada. La gasometría arterial revela acidosis metabólica, la cual se desarrolla por lo general en la etapa temprana de la tercera fase. El síndrome de dificultad respiratoria aguda se desarrolla en 55% de los pacientes con SCT que reciben manejo convencional (también presente en este caso).^{11,12}

La penicilina ha sido históricamente el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas. A pesar de que el *S. pyogenes* continúa siendo sensible a betalactámicos (desde penicilinas hasta cefalosporinas y carbapenémicos), la respuesta es deficiente a la monoterapia y existe alta morbilidad y mortalidad en infecciones agresivas por este agente.

Un estudio en animales demostró que con un inóculo elevado de bacterias, la penicilina fue menos eficaz en el *S. pyogenes* que la clindamicina, es decir existe menor capacidad de unión de las proteínas capsulares con la penicilina (por el efecto inóculo o efecto Eagle en honor al Dr. Harry Eagle). Esto se explica porque cuando las bacterias se encuentran en una fase de crecimiento estacionario, la tasa de crecimiento disminuye como consecuencia del agotamiento de nutrientes y la acumulación de productos tóxicos, por lo que se iguala la tasa de crecimiento celular con la de muerte celular y la penicilina no es eficaz cuando las bacterias no se encuentran en fase de crecimiento logarítmico o exponencial.¹³

Además, se ha demostrado que la clindamicina no se ve afectada por el tamaño del inóculo, es un potente supresor de la síntesis de toxina, facilita la fagocitosis de la bacteria inhibiendo la síntesis de la proteína M, tiene un efecto más prolongado que los betalactámicos y un efecto protector en los lisosomas.⁵

Por lo anterior, para el tratamiento de infecciones invasivas por *S. pyogenes* se recomienda el uso

combinado de clindamicina –que inhibe la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 50s ribosomal, evitando así la formación de uniones peptídicas–, más penicilina o ceftriaxona –que inhibe la síntesis de la pared celular. Por ello, en este caso se emplea de forma empírica inicial el betalactámico (carbapenémico ante la gravedad del cuadro) más clindamicina, con evolución favorable.

CONCLUSIÓN

El SCT es una patología de inicio agudo caracterizada por hipotensión, falla multiorgánica e incluso la muerte. Es ocasionada por superantígenos de *S. pyogenes* y con menor frecuencia de *S. aureus*. Los distintos cuadros clínicos que lo originan pueden no ser evidentes de partida; sin embargo, lo habitual es que se presenten secundarios a una varicela con sobreinfección piógena a nivel de piel y tejidos blandos (como celulitis o fascitis necrosante). Una sospecha clínica temprana y un tratamiento combinado oportuno son fundamentales para reducir las complicaciones y mortalidad asociadas.

REFERENCIAS

1. Sanderson-Smith M, De Oliveira DM, Guglielmini J, McMillan DJ, Vu T, Holien JK et al. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. *J Infect Dis.* 2014; 210 (8): 1325-1338.
2. Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr.* 2012; 171 (11): 1589-1598.
3. Larru B, Gerber JS. Cutaneous bacterial infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61 (2): 457-478.
4. Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, Legakis NJ, Papaparaskevas J et al. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Epidemiol Infect.* 2014; 142 (3): 512-519.
5. Loof TG, Rohde M, Chhatwal GS, Jung S, Medina E. The contribution of dendritic cells to host defenses against *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2007; 196 (12): 1794-1803.
6. Johansson L, Norrby-Teglund A. Immunopathogenesis of streptococcal deep tissue infections. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 368: 173-188.
7. Medina E, Goldmann O, Toppel AW, Chhatwal GS. Survival of *Streptococcus pyogenes* within host phagocytic cells: a pathogenic mechanism for persistence and systemic invasion. *J Infect Dis.* 2003; 187 (4): 597-603.
8. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9 (10): 724-736.

9. Ramachandran G, Tulapurkar ME, Harris KM, Arad G, Shirvan A, Shemesh R et al. A peptide antagonist of CD28 signaling attenuates toxic shock and necrotizing soft-tissue infection induced by *Streptococcus pyogenes*. J Infect Dis. 2013; 207 (12): 1869-1877.
10. Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group A streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. Drugs. 2012; 72 (9): 1213-1227.
11. Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. Crit Care Clin. 2013; 29 (3): 651-675.
12. Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. J Paediatr Child Health. 2014; 50 (9): 687-692.
13. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Failure of beta-lactam antibiotics (eagle effect) and superiority of clindamycin in the treatment of invasive *Streptococcus pyogenes* infections. Pediatric Research. 1998; 43: 161-161.

Correspondencia:

Dr. Napoleón González Saldaña

E-mail: drnagosai@hotmail.com

Mediastinitis necrosante descendente en un niño inmunocompetente con varicela. Reporte de caso y revisión de la literatura

Marte Hernández Porras,* Napoleón González Saldaña,* Nancy Evelyn Aguilar Gómez,**
Silvia Fuentes Solíz,** Nayelly Díaz Flores***

* Médico adscrito del Servicio de Infectología Pediátrica.

** Residente de Infectología.

*** Residente de Pediatría.

Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

La varicela es una enfermedad exantemática altamente contagiosa producida por el Herpesvirus, Varicela Zóster (VZV). El espectro clínico es variable, ya que puede manifestarse desde un cuadro con escasas vesículas, presentaciones atípicas o incluso graves. Dentro de las complicaciones más frecuentes en los niños previamente sanos se observan sobreinfecciones cutáneas, que en ocasiones pueden ser el foco inicial de un proceso bacteriémico o séptico, o de un síndrome mediado por toxinas estafilocócicas o estreptocócicas, además surgen complicaciones neurológicas, pulmonares y hematológicas. Debido a la asociación poco frecuente entre varicela y mediastinitis necrosante (MND) se hace la revisión de un caso de varicela con lesiones características de la enfermedad con fiebre persistente, datos de dificultad respiratoria progresiva que evolucionan a un proceso séptico a pesar del tratamiento antiviral y antimicrobiano prolongado. Se complicó con derrame pleural bilateral, persistiendo fiebre y deterioro sistémico, posteriormente se detectó mediastinitis necrosante descendente, siendo ésta una complicación grave que reporta una mortalidad de 50%; la literatura registra sólo un caso de MND secundario a varicela en la edad pediátrica. La vacunación contra varicela es necesaria para toda la población, especialmente en niños menores de cinco años debido a la gran morbilidad de la enfermedad con complicaciones graves.

Palabras clave: Varicela, neumonía, mediastinitis necrosante descendente.

Descending necrotizing mediastinitis in an immunocompetent child with chickenpox. Case report and literature review

ABSTRACT

Chickenpox is an exanthematic disease caused by highly contagious Herpes virus Varicela Zoster (VZV). The clinical spectrum is variable, since it can present from a table with few vesicles, up to a disease with multiple lesions and important decay. Among the most frequent complications in previously healthy children are cutaneous superinfections that can sometimes be the initial focus of a bacteriemic or septic process, or a syndrome mediated by staphylococcal or streptococcal toxins, neurological complications, pulmonary complications, haematological complications. Due to the very rare association between chickenpox and descending necrotizing Mediastinitis (DNM), we review a case that began with characteristic lesions and an evolution with persistent fever, data of progressive respiratory distress evolving to septic process despite prolonged antiviral and antimicrobial treatment. It was complicated by bilateral pleural effusion, with persistent fever and systemic deterioration. Subsequent descending necrotizing mediastinitis was found to be a serious complication that reported a mortality of 50%. In the literature, only one case of DMN secondary to chickenpox in the pediatric age was reported. Vaccination for chickenpox is necessary for the entire population, especially children under five, given the great morbidity of the disease with severe complications.

Key words: Chickenpox, pneumonia, descending necrotizing mediastinitis.

www.medigraphic.org.mx

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo masculino de tres años y dos meses de edad, residente de la Ciudad de México. Previamente sano, eutrófico, con vacunación completa para la edad. Alergia a la penicilina. El padecimiento actual inicia el 17.03.17 con fiebre de 38.5 °C asociado a lesiones vesiculares pruriginosas que comienzan en cuero cabelludo y región cervical que progresan hacia el tórax. Acude a médico particular quien realiza diagnóstico de varicela e infección de vías respiratorias altas e indica manejo sintomático. Tres días después presenta astenia, hiporexia, aumento de volumen periorbitario en ojo izquierdo asociado a polipnea y acude al Instituto Nacional de Pediatría (INP) el 21.03.17.

Urgencias del INP evidencia dermatosis generalizada caracterizada por vesículas, pápulas, pústulas diseminadas, además de lesiones en periodo de cicatrización, impetiginizadas, aumento de volumen en región periorbitaria de ojo izquierdo con eritema, calor local sin repercusión en la apertura ocular, manteniéndose con movimientos oculares. Presenta polipnea con saturación de O₂ de 78% y a la auscultación se detecta *roncus*. Se inicia ceftriaxona, clindamicina y aciclovir por varicela impetiginizada complicada con neumonía (*Figura 1*). La evolución del paciente es tórpida a las cinco horas de su ingreso, con incremento de infiltrado pulmonar en control radiográfico (*Figura 2*), evidencia choque de etiología infecciosa, por lo que es intubado. Se administra gammaglobulina IV y se transfiere a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP).

A las 24 horas en UTIP sufre derrame pleural izquierdo, siendo necesaria toracocentesis (*Figuras*



Figura 2. Infiltrado intersticial paracardiaco derecho. Control radiográfico a las 24 horas de evolución: incremento en el infiltrado intersticial.



Figura 3. Derrame pleural izquierdo.



Figura 1. Infiltrado intersticial incipiente paracardiaco derecho.



Figura 4. Control posterior instalación de tubo de drenaje.

3 y 4), se obtiene líquido compatible con exudado, se agrega al esquema vancomicina y se suspende clindamicina. En control posterior de radiografía de tórax (48 horas después) continúa con derrame bilateral pulmonar, por tal motivo se realiza drenaje contralateral, sin crecimientos en cultivos. Al quinto día muestra signos de respuesta inflamatoria sistémica (persistencia de síndrome febril de alto grado, leucocitosis [$20,000/\text{mm}^3$] a predominio de neutrófilos y procalcitonina elevada [88 ng/mL], taquicardia e hipotensión), se cambia el antibiótico por meropenem y se suspende ceftriaxona. Posterior a ocho días de estancia en UTIP se extuba y se traslada al servicio de infectología.

El paciente persiste con alzas térmicas diarias de alto grado ($> 38.3^\circ\text{C}$) sin predominio de horario, se inicia abordaje buscando otro foco infeccioso, se lleva a cabo electrocardiograma (30.03.17) con bloqueo de rama derecha, sin datos de hipertrofia. Ecocardiograma normal (30.03.17). Se realiza búsqueda de infección fúngica con evidencia de formas invasivas en orina positivas, por lo que se agrega al manejo fluconazol.

Tras un periodo de observación, llama la atención la fiebre continua, razón por la que se solicita Rx de tórax de control en fecha 18.04.17 que revelan diferencia de densidades en ambos campos pulmonares con engrosamiento de la pleura del lado izquierdo y derrame ipsilateral (Figura 5). El USG torácico evidencia paquipleuritis, derrame pleural ipsilateral no drenable, mediastino ensanchado y hepatomegalia; se agrega piperacilina/tazobactam.

Los días posteriores sin cambios en la curva térmica, se solicita control de procalcitonina (0.2 ng/mL) y PCR que son normales, pruebas de función hepática reportan BD 0.05 BI 0.3 BT 0.4, proteínas totales 7.7, albúmina 2.6, AST 43, ALT 39, FA 192, LDH 227, GGT 57.

El paciente se encuentra estable, muestra aumento de volumen cervical. En control de Rx de tórax llama la atención ensanchamiento mediastinal, notado desde el ingreso (que se asocia a la presencia de timo), se da valor al hallazgo ante persistencia de alzas térmicas con procalcitoninas con proteína C reactiva negativas, se realiza TAC de tórax con contraste que revela absceso mediastinal bilateral septado desde espacio cervical y prevertebral con extensión a mediastino medio (Figura 6), anterior supracarinal e infracarinal con extensión a mediastino posterior (clasificación END II). Es valorado por el servicio de cirugía de tórax, se realizan esternotomía media + adherenciólisis + drenaje de abscesos



Figura 5. Engrosamiento mediastino, paquipleuritis izquierda.

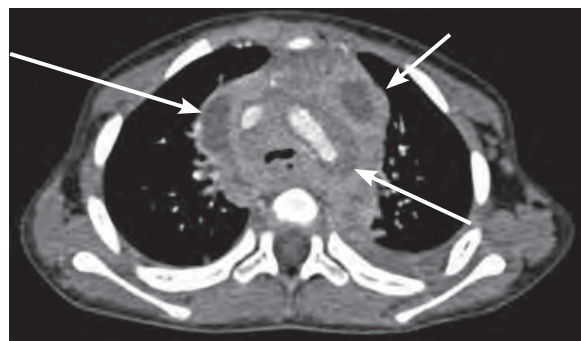


Figura 6. Absceso multiloculado en mediastino anterior, medio y posterior.

mediastinales múltiples complicados con septos universal + colocación de drenaje transpleural mediastinal + colocación de drenaje cervical + toma de biopsia de ganglio parahiliar izquierdo y se envían cultivos sin documentarse crecimiento bacteriano.

La evolución del paciente fue favorable con mejoría del patrón febril. Debido a la aparición de complicaciones por ser un paciente inmunocompetente, se solicita valoración del servicio de inmunología (28.04.17), el que ante valores de subpoblaciones de linfocitos bajos solicita a su vez exámenes de inmunodeficiencia (NBT), mismos que no se concretan por parte de los familiares.

Resultados de cultivos enviados

- Hemocultivos sin crecimiento.
- Cultivo de CVC sin crecimiento.
- Cultivo de líquido pleural negativo.
- Urocultivo negativo.
- Prueba para VIH negativo.

- Antiestreptolisinas negativas con presencia de absceso mediastinal.

Imágenes de exámenes complementarios: Ingreso (Figura 1), control a las 24 horas (Figura 2), control a las 48 horas (Figura 3), control posterior a toracocentesis (Figuras 4 a 6).

DISCUSIÓN

La infección por el virus de varicela zóster (VVZ) es una enfermedad infecciosa frecuente y generalmente autolimitada. Los reportes de SUIVE en el año 2000 describían 320,000 casos de varicela en México y hasta la semana 39 epidemiológica del año 2017 se han registrado 125,000 casos. La infección es estacional y se manifiesta en epidemias.

Reportes en Estados Unidos de Norteamérica (EUA), muestran que aproximadamente el 95% de los casos de VVZ, 66% fue hospitalizado, 45 % de las muertes asociadas a varicela ocurren en menores de 20 años siendo la mayoría de los casos en menores de 10 años. A pesar de la precepción pública de la infección por VVZ como una enfermedad benigna, pueden ocurrir diferentes complicaciones.¹ Las complicaciones graves son poco comunes.²

Sin embargo, recientemente se ha observado que los individuos sanos también experimentan complicaciones. Ziebold et al.³ describieron en 2001 en Alemania complicaciones graves de varicela en niños previamente sanos. La complicación más

frecuentemente encontrada fue neurológica (61.3%), en primer lugar cerebelitis seguida de encefalitis, meningitis y parálisis facial central. Un total de 46 niños (38.6%) tuvieron complicaciones infecciosas, en primer lugar superinfecciones en piel en 31 niños (26%), artritis piógena en cinco (4.2%), osteomielitis en cuatro (3.3%), fascitis necrosante en tres (2.5%), celulitis orbitaria en dos (1.6%) y neumonía en un niño (0.8%). El microorganismo etiológico causante principal de shock tóxico fue *S. pyogenes*.¹

La mediastinitis como complicación de la infección por VVZ se ha reportado en forma poco frecuente, en nuestra revisión de la literatura en PubMed, Medline y MD consult hallamos únicamente un caso en edad pediátrica y un caso en adulto con MDN como complicación de varicela.^{4,5}

La MND es una forma poco común de mediastinitis que invade varios compartimentos cervicales y mediastinales necrosantes que pueden progresar rápidamente a sepsis, fue ésta la complicación que presentó el paciente.⁴

La MND por lo regular es secundaria a infecciones odontogénicas (50-60%), absceso retrofaríngeo, epiglottitis, sinusitis, parotiditis, linfadenitis, trauma cervical o puede manifestarse como complicación de varias condiciones clinicopatológicas. En nuestro paciente todos estos antecedentes fueron negativos, excepto por la historia de infección por varicela diagnosticada por las manifestaciones clínicas y aunque es un agente etiológico poco frecuente, se ha registrado en la literatura.⁴⁻⁶

Se ha descrito como una infección polimicrobiana con la participación de bacterias aerobias y anaerobias, los cocos Gram positivos son las bacterias aerobias con mayor frecuencia aisladas y de acuerdo con la literatura *Streptococcus spp* es el microorganismo más comúnmente relacionado con mediastinitis.⁵

Una de las características de MND es su diseminación con invasión de varias regiones sin respetar las barreras anatómicas, lo que provoca necrosis de los músculos y fascias e induce toxicidad sistémica. Los criterios diagnósticos fueron inicialmente definidos por Estrera y cols. en 1983: (1) manifestaciones de infección severa; demostración de sus características enterorrenotgenográfica; (2) documentación de la infección mediastinal necrosante; (3) establecimiento de la relación de infección orofaríngea o cervical con el desarrollo de proceso necrosante mediastinal.⁷

Característicamente el curso clínico es notable y de progresión rápida con toxicidad sistémica severa, se han descrito asociaciones a abscesos mediastinales, (como en el caso de nuestro

Resultados de exámenes (Cuadro I)

Cuadro I. Resultados de exámenes de laboratorio realizados							
Valores	Ingreso						
	21.03.17	01.04.17	05.04.17	08.04.17	13.04.17	18.04.17	
Leucocitos	11.9	18.4	13.1	11.1	10.8	11.6	
Neutrófilos	60	70	67	58	65	79	
Linfocitos	30	16	22	28	28	15	
Eosinófilos	1	2	-	7	-	-	
Hb	9.4	12.4	11.1	10.2	9.5	9.9	
Hto	29.1	37.9	35	30.7	29.6	29	
Plaquetas	163	890	727	774	611	632	
Procalcitonina		Valor					
27.03.17		88.11 ng/mL					
19.04.17		0.2 ng/mL					
10.05.17		0.21 ng/mL					
17.05.17		0.07 ng/mL con presencia de (MND)					

paciente). Otras complicaciones severas son: erosión de la aorta, aneurisma aórtico, osteomielitis costal y ruptura de la arteria innominada.⁵ Los abscesos mediastinales asociados a MDN son comunes.⁸ El diagnóstico se sospecha cuando el paciente presenta dolor torácico, disnea y fiebre persistente asociados a datos de sepsis; nuestro caso cumplía los criterios de MDN definidos por Estrera y cols.⁷

La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RMN) confirman el diagnóstico, éstas son herramientas útiles cuando se sospecha de esta patología, pues evidencian infiltración de tejidos blandos con colección o gas. El uso de TAC contrastada es el método de elección tal y como se aplicó en nuestro paciente.

El tratamiento de MDN consiste en debridamiento quirúrgico extenso, drenaje asociado a antibiotico-terapia de amplio espectro intravenosa y manejo de la vía aérea.

Tomando en cuenta todos los agentes etiológicos, el tratamiento quirúrgico de las mediastinitis en general es controvertido. Corsten y cols.⁹ demostraron en un metaanálisis una significativa mejoría en pacientes que fueron tratados con drenaje combinado de cuello y mediastino versus drenaje cervical solo; los autores recomiendan toracotomía con colocación de tubos para drenaje.⁵ Nuestro abordaje quirúrgico consistió en esternotomía medial asociada a incisión cervical transversa basado en el hecho del compromiso cardíaco consistente con los hallazgos de la TAC con mediastinitis anterior y media. El mediastino posterior e infracarinal resultó menos afectado en nuestro paciente.

El retraso en el diagnóstico y la falta de drenaje oportuno son las principales razones de la elevada mortalidad de esta enfermedad.⁵ A pesar del manejo descrito se reporta una mortalidad de 30 a 50%.⁶

CONCLUSIÓN

Aunque la infección por varicela es común y por lo regular su presentación es autolimitada, puede causar complicaciones graves. El caso que describimos es una representación de la gravedad de una complicación, potencialmente mortal en pacientes

previamente sanos. La vacunación contra varicela es la principal forma de prevención, ya que se evitarían complicaciones, hospitalizaciones y muertes.⁷ Los reportes de eficacia global de la vacuna (Varivax) con una dosis es de 82% (IC 79-85%) y con dos dosis incrementa a (90-93%).¹⁰

Ante un paciente con datos clínicos de infección por varicela con persistencia de fiebre, estado tóxico y síntomas respiratorios, estamos obligados a descartar complicaciones poco frecuentes de la enfermedad.¹

REFERENCIAS

1. Yamaguchi A, Nagumo K, Sasaki D, Aoyagi H, Kato H, Narita Y et al. *Streptococcus pulmonary* empiema after varicella infection in a serologically immunocompetent boy. *Pediatr Int*. 2014; 56: 618-621.
2. Massod SA, Kiel E, Akingbola O, Green R, Hodges L, Petterway G. Cardiac tamponade and pleural effusion complicating varicella. *Pediatric Emergency Care*. 2008; 24 (11): 777-781.
3. Ziebold C, Von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. 2001; 108 (5): E79.
4. Dajer-Fadel WL, Borrego-Borrego R, Flores-Calderon O, Ibarra-Perez C et al. Descending necrotizing mediastinitis and thoracic cellulitis due to varicella. *Asian Cardiovascular Thorac Ann*. 2012; 20 (1): 83-85.
5. Macarrón CP, Palomino AP, Matute de Cárdenas JA, Villa NS, Fernández LM. Descending necrotizing mediastinitis in a child with chickenpox. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133: 271-272.
6. Papalia E, Rena O, Oliaro A, Cavallo A, Giobbe R, Casadio C et al. Descending necrotizing mediastinitis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 20: 739-742.
7. Estrera AS, Landay MJ, Grisham JM, Sinn DP, Platt MR. Descending necrotizing mediastinitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1983; 157: 545-552.
8. Charles RE, Katz RL, Ordóñez NG, MacKay B. Varicella zoster infection with pleural involvement. A cytologic and ultrastructural study of a case. *Am J Clin Pathol*. 1986; 85: 522-526.
9. Corsten MJ, Shamji FM, Odell PF, Frederico JA, Laframboise GG, Reid KR et al. Optimal treatment of descending necrotizing mediastinitis. *Thorax*. 1997; 52: 702-708.
10. Marin M, Martí M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella effectiveness: a metaanalysis. *Pediatrics*. 2016; 137 (3): 37-41.

Correspondencia:

Marte Hernández Porras

E-mail: marthehznpp@yahoo.com

XXXVI

Congreso Interamericano
de Infectología Pediátrica

XVII

Congreso Latinoamericano
de Infectología Pediátrica



XXX

Simposio Interamericano
de VIH/SIDA

XXV

Simposio Nacional de
Microbiología Clínica

XXIX

Simposio Nacional de
Enfermería Infectológica

III

Simposio de Salud Pública
en Infectología Pediátrica



SLIPE
Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



Informes e inscripciones

Asociación Mexicana
de Infectología Padiatría A.C.

<http://www.amipmx.com/congresoslipe2017>

Oficina Ciudad de México

Contacto: **Alma Serna**

Insurgentes Sur 3700-C Col. Insurgentes Cuicuilco
Del. Coyoacán C.P. 04530 Ciudad de México, CDMX.
Tel. 55.5606.6856
amipmexico@yahoo.com.mx

Oficina Guadalajara

Contacto: **Telma Liliana Sánchez Ruvalcaba**

Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde"

Tel/Fax. 33.3613.8233

Conmutador: 33.3942.4400 ext. 49291
infectologiapediatria.1995@gmail.com

Oficina Monterrey

Contactos:

Mónica García

Tel. 81.8318.6737 ó 81.8318.6738

Dr. Abiel Mascareñas

Tel. 81.8396.5610 | a_mascarena@hotmail.com

Agencia oficial:

Innova Convenciones S.A. de C.V.

Contactos:

Patricia Silva

p.silva@innovaconvenciones.com.mx

Javier Román

j.roman@innovaconvenciones.com.mx

Tel. 55.5250.9770

info@innovaconvenciones.com.mx

Noviembre 8 al 11, 2017.
Cancún, México.

Eventos con gran prestigio Nacional e Internacional que darán la oportunidad de generar los espacios para intercambiar conocimientos académicos con reconocidos expertos y líderes de opinión tanto nacionales como internacionales en el campo de la Pediatría e Infectología Pediátrica.

Cuotas e Inscripciones

SLIPE 2017 EXTRANJEROS

- MÉDICO SOCIO SLIPE/SPP* **\$350.00 USD**
- MÉDICO NO SOCIO* **\$425.00 USD**
- MÉDICOS RESIDENTES **\$175.00 USD**

AMIP 2017 NACIONALES

- INFECTÓLOGOS, PEDIATRAS Y MÉDICOS GENERALES **\$2,500.00**
- SOCIOS AMIP **\$1,500.00**
- QUÍMICOS MICROBIÓLOGOS **\$1,000.00**
- ENFERMERAS Y RESIDENTES **\$1,000.00**
- ESTUDIANTES **\$ 500.00**

Hotel Sede: IBEROSTAR CANCÚN

TARIFAS TODO INCLUIDO

Habitación Sencilla

\$3,616.00

Habitación Doble

\$2,596.00

Persona Extra

\$2,041.00

INNOVA
CONVENCIONES

Tarifas en moneda nacional, por persona, por noche, en ocupación sencilla y doble en Plan Todo Incluido.
Con impuestos incluidos (16% IVA, 3% ISH, propinas botones, camaristas y meseros).



XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica



XXX Simposio Interamericano de VIH/SIDA
III Simposio de Salud Pública en Infectología Pediátrica

XXV Simposio Nacional de Microbiología Clínica

XXIX Simposio Nacional de Enfermería en Infectología Pediátrica

**Hotel Iberostar, Cancún, Quintana Roo
Del 08 al 11 de noviembre de 2017**

Convocatoria para Concurso de Fotografía

Como parte de las actividades científico-culturales del XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica y del XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica los invitamos a participar en el **Quinto Concurso de Fotografía** con dos temas relevantes para la población infantil y su interacción con la práctica médica; «**La Salud, el Niño y su Ambiente**» y «**Sonrisas en la Medicina o en la Salud**» temática por demás interesante ya que permitirá tener un espacio de expresión cultural para los asistentes a estos tradicionales congresos que han decidido trabajar con un mismo objetivo académico, para beneficio de la niñez.

Bases

Primera. Se podrá participar de manera individual cualquier persona inscrita al Congreso independientemente de su nacionalidad y de su país de residencia.

Segunda. Se podrá presentar de 1 a 3 fotografías máximo por participante inspiradas en uno de los temas mencionados de la salud y su medio ambiente o de Sonrisas en la Medicina.

Tercera. Acorde al tema que decida participar, la(s) fotografía(s), deberá(n) ser de reciente producción, no publicadas y que no hayan participado en otros concursos.

Cuarta. A su envío deberá adjuntar copia de la ficha de depósito por concepto de inscripción o copia del comprobante de inscripción.

Quinta. Las fotografías podrán ser tomadas mediante un sistema o equipo análogo o digital, ya sea en blanco y negro o a color.

Sexta. Las fotografías deberán enviarse:

En forma impresa, en un tamaño de 5 x 7 pulgadas, y en un CD (Compact Disc [Disco Compacto]) o DVD (Digital Video Disc [Disco de Video Digital]), guardando cada imagen en el formato JPEG* [o JPG] (Joint Photographic Expert Group), TIFF* (Tagged Image File Format) o PSD* (Photoshop* Document), con una resolución mínima de 300 DPI («dots per inch» [puntos por pulgada]). No se admitirán fotografías que no cumplan con estos requisitos.

Séptima. Las fotografías deberán entregarse en un sobre o paquete cerrado, rotulado bajo seudónimo, dirigido a:

Quinto Concurso de Fotografía Congreso «SLIPE/AMIP», en el que deberá incluirse una ficha con los siguientes datos:

1. Nombre completo del autor.
2. Domicilio de casa y/u oficina.
3. Teléfono con clave lada de domicilio particular, oficina o celular.
4. Dirección de correo electrónico.
5. Copia fotostática de identificación oficial: credencial de elector, pasaporte, cédula profesional o cartilla.
6. Lista con el título o nombre de cada fotografía.
7. Concepto que representa la fotografía.
8. Tipo de formato original de la fotografía.

Octava. Los sobres o paquetes deberán ser entregados o enviados por correo certificado o servicio de mensajería a la siguiente dirección:

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, CP 04530, México, D.F.; de lunes a viernes de 8:00 a 15:00 horas. En el caso de envío por correo certificado o mensajería, se tomará como fecha de recepción el matasellos postal o la fecha de la guía de envío.

La AMIP no se hace responsable por ningún daño o extravío del material enviado.

Novena. Se aceptarán fotografías a partir de la fecha de publicación de esta convocatoria y hasta el 16 de octubre del 2017.

Décima. Los participantes aceptan regirse por las bases de esta convocatoria y son responsables legalmente de cualquier asunto relacionado con la autoría de las fotografías presentadas. No se aceptarán fotografías que plasmen o representen marcas, obras de arte, monumentos históricos, símbolos patrios o todas aquellas cosas asociadas o vinculadas con un derecho de propiedad intelectual o industrial.

Undécima. Cuando el objeto de representación de las fotografías que resulten ganadoras, sea una(s) persona(s) deliberada e intencionalmente fotografiada(s), el autor deberá contar con la autorización correspondiente para transferir a favor de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C. los derechos sobre las mismas para su reproducción, exhibición, publicación, edición, fijación material y/o distribución.

Duodécima. Las fotografías recibidas para el concurso serán propiedad de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C. por lo que no se obliga a devolverlos.

Decimotercera. Los autores cuyas fotografías resulten seleccionadas por el Jurado Calificador, aceptan al participar en este Concurso transferir la totalidad de los derechos patrimoniales que sobre la(s) fotografía(s) detenten a favor de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C., quedando en todo momento a salvo los derechos morales (crédito al autor). En caso contrario, el participante no podrá reclamar su premio.

Decimocuarta. El Jurado Calificador conformado por expertos en la materia tomará especialmente en cuenta para la selección de las fotografías ganadoras:

1. La fidelidad y originalidad en la representación del tema elegido.
2. La calidad técnica en la composición fotográfica
3. La voluntad de estilo o intención artística
4. Que la representación se haga siempre con relación a la niñez.

Decimoquinta. El Jurado Calificador otorgará los siguientes premios a las tres mejores fotografías:

Primer y Segundo lugar: cámara digital Semiprofesional.

Tercer lugar: diploma y beca de inscripción para congreso AMIP 2018.

Las fotografías ganadoras serán tomadas como base para la promoción de los siguientes eventos de la Asociación Mexicana de Pediatría y podrán ser publicadas en la Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, revista Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

La totalidad de las fotografías serán expuestas durante el Congreso a celebrarse en Cancún, Quintana Roo, México, en el pasillo que sea designado para tal efecto.

Decimosexta. Los ganadores del concurso se darán a conocer en la ceremonia de clausura a desarrollarse el día 11 de noviembre en el salón principal.

Decimoséptima. El Jurado Calificador estará compuesto por integrantes de la comunidad fotográfica, artistas plásticos y su decisión será inapelable.

Decimoctava. El Jurado Calificador resolverá cualquier asunto que no se encuentre considerado en la presente convocatoria.

Decimonovena. Los premios se entregarán durante la ceremonia de clausura por lo que se pedirá su asistencia y presencia al mismo.

Para cualquier información adicional de la presente convocatoria favor de comunicarse al (55) 56066856 en la Cd. de México.



XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica

XXX Simposio Interamericano de VIH/SIDA
III Simposio de Salud Pública en Infectología Pediátrica
XXV Simposio Nacional de Microbiología Clínica

XXIX Simposio Nacional de Enfermería en Infectología Pediátrica



Hotel Iberostar, Cancún, Quintana Roo
Del 08 al 11 de noviembre de 2017

Trabajos Libres

Proceso de envío de resúmenes.

Fecha límite para envío: 06 de octubre de 2017 (18:00 horas)

Todos los resúmenes de los trabajos serán enviados por correo electrónico. Por lo menos uno de los autores debe estar inscrito en el congreso. El formato de resúmenes puede encontrarse en la página del congreso, así como información adicional del mismo. www.amipmx.com

Condiciones de envío

Idioma: Los resúmenes deben ser enviados en español.

Presentación de los trabajos: Los trabajos se presentarán en la modalidad de: sesión oral o en formato de póster. El comité revisor dictaminará la forma de presentación. El autor garantiza que no ha sido publicado en revistas científicas. Los resúmenes serán pre-revisados por la calidad, aporte educativo o científico del contenido e impacto.

Categorías: Los autores deben indicar la categoría que mejor describa al trabajo:

I. Investigación clínica.

II. Investigación básica.

III. Infecciones asociadas a la atención de la salud (nosocomiales).

IV. Investigación de práctica clínica (caso clínico).

Archivo: Los resúmenes deben ser enviados en Word 97-2013 en el formato específico de trabajo libre publicado.

Notificación de aceptación

A los autores cuyos trabajos sean aceptados, les será enviada vía e-mail la notificación de aceptación a partir del 25 de octubre de 2017. **No se aceptará trabajo alguno después de la fecha y hora establecidas.** En caso de no recibir notificación, favor de establecer contacto con el Comité Científico inmediatamente. **Sólo el autor principal será notificado de la aceptación del trabajo.**

NO se aceptarán correcciones de autores después de la fecha de aceptación de los trabajos.

Publicación de resúmenes.

Los resúmenes serán publicados en las memorias del congreso.

Recomendaciones

Si no se documentan los nombres completos de todos los autores la constancia llevará los nombres tal como se presenten en el resumen. No se corregirán nombres de los autores enviados, por ello sea cuidadoso al enviar su trabajo. El premio será asignado al primer autor, por ello se recomienda esté presente en la ceremonia de premiación o designe a otro de los autores para recibir su premio.

Instrucciones para la preparación de los resúmenes

1. Los trabajos que no sigan las indicaciones, número de caracteres, y no se envíen en formato requerido no serán aceptados.

2. Al final del resumen en los espacios diseñados con tal efecto incluir el nombre completo de todos los autores, así como domicilio, teléfono, número de fax, dirección de correo electrónico y adscripción del autor principal.

3. Registrar el nombre y apellido abreviado de cada uno de los autores dentro del resumen, según las normas de Vancouver (se recomienda máximo 3 autores caso clínico, 7 autores otros trabajos).

4. Documentar el nombre de la institución.

Ejemplo: **Pericarditis infecciosa**

Vera KJ, Pinto RA, Hernández SL. Hospital Infantil.

5. **Título.** Anotar un título breve (máximo 150 caracteres con espacios) en letras mayúsculas, indicando claramente la naturaleza de la investigación.

6. **Objetivo.** Incluir el objetivo general del estudio, que describa el propósito principal de la investigación.

7. **Tipo y diseño del estudio.**

8. **Material y métodos.** Incluir los criterios de selección de la población, el proceso de reclutamiento de los pacientes, descripción de la maniobra aplicada, técnicas de medición de los desenlaces.

9. **Análisis estadístico** de acuerdo al tipo de estudio presentado.

10. **Resultados.** Describir las características generales de los pacientes, productos o unidades de investigación. Documentar los desenlaces principales observados en el estudio de manera objetiva.

11. **Ética.** Mencionar si el estudio se ajustó a las normas nacionales e internacionales sobre la investigación con seres humanos y si es el caso, mencionar si se solicitó consentimiento informado.

12. **Conclusiones.** Describir el o los principales hallazgos que sintetizan los resultados obtenidos en la investigación y las aportaciones de éstas para la mejora de la atención.

13. **Formato.** El texto debe ser escrito con formato de letra Arial 10. **El número máximo de caracteres será de 2,000**, incluyendo espacios.

14. **Para envío de casos clínicos** contemplar los puntos 3, 4, 5 y 6 de las instrucciones y agregar la descripción del caso (incluyendo cuadro clínico, estudios de laboratorio y gabinete, seguimiento, pronóstico del paciente) y discusión.

15. En caso de dudas o preguntas, dirigirse al Comité Organizador de Trabajos Libres:

Instituto Nacional de Pediatría.

Departamento de Infectología 4º piso

Av. Insurgentes Sur 3700-C, México, D.F.

Tel. (+52) 5606-6856 de 8:00 a 15:00 horas

E-mail: amipmexico@yahoo.com.mx

Premios

Habrá premio para las siguientes categorías:

I. Investigación clínica.

II. Investigación básica.

III. Infecciones asociadas a la atención de la salud (nosocomiales).

IV. Investigación de práctica clínica (caso clínico o serie de casos clínicos).

XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica
XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica

XXX Simposio Interamericano de VIH/SIDA
III Simposio de Salud Pública en Infectología Pediátrica
XXV Simposio Nacional de Microbiología Clínica
X Simposio Nacional de Enfermería en Infectología Pediátrica

Hotel Iberostar, Cancún, Quintana Roo
Del 08 al 11 de noviembre de 2017

Formato de resumen para trabajos libres

Título: (máximo 150 caracteres con espacios)	
Autor:	
Coautor (es):	
Institución:	

Resumen (número máximo de caracteres de 2,000 con espacios, letra tipo Arial 10):

Categoría						
Nombre del autor que presenta:						
Nombre completo de todos los autores:						
Institución de procedencia:						
Domicilio:						
	Calle	Núm. Exterior o Interior	Colonia	C.P.	Delegación o Municipio	
Ciudad:	País:		Teléfono:		Correo electrónico	

Dirigir correspondencia a: Comité Organizador de Trabajos Libres, 4º Piso, Depto. de Infectología, Insurgentes Sur 3700 Col. Insurgentes Cuicuilco, Deleg. Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F. Tel y Fax: 56066856 e-mail: amipmexico@yahoo.com.mx

Rezplen®



FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Claritromicina 500 mg. Clorhidrato de ambroxol 45 mg. Excipiente cbp 1 tableta. Hecha la mezcla cada 100 ml contienen: Claritromicina al 33.07% equivalente a Claritromicina Clorhidrato de ambroxol Vehículo cbp. Hecha la mezcla cada 5 ml contienen 250 mg de Claritromicina y 15 mg de clorhidrato de ambroxol. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Rezplen esta indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía), infecciones diseminadas o localizadas por *Mycobacterium avium* o *M. intracellulare*. Estudios in vitro e in vivo y resultados clínicos preliminares indican que puede ser efectiva en mono o multitierapia y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. Rezplen es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que esta indicado contra cepas de *B. catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. aureus* resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. Rezplen penetra al interior de las células y por ello es eficaz contra infecciones originadas por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. El metabolito 14-OH-claritromicina es de 1 a 2 veces más activo que el compuesto original, actuando contra los patógenos que causan infecciones respiratorias en la comunidad. Ambos compuestos, claritromicina y OH-claritromicina, ejercen una acción antibacteriana sinérgica o aditiva sobre *H. influenzae* in vitro e in vivo, dependiendo de la cepa bacteriana. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula o a cualquier otro antibiótico macrólido; pacientes bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, pimozida, y rifabutín ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de Pointes. **PRECAUCIONES GENERALES:** Rezplen se excreta principalmente por hígado y riñón; en pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el período de administración. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Rezplen no debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero son generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. **Reacciones alérgicas:** urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de Pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. En pocos pacientes que recibieron 400 mg al día los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamazepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Algo similar ocurre con medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoina. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Rezplen tabletas: La dosis diaria recomendada es de 500 mg dos veces al día durante 6 a 14 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. Rezplen suspensión: La dosis diaria recomendada de claritromicina es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día por un lapso de 5 – 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser cuando menos 10 días; en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg dos veces al día durante el tiempo que sea necesario. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL.** **MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo, se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodíalisis o diálisis peritoneal. **PRESENTACION:** Rezplen tabletas: Caja con 10 tabletas. Rezplen suspensión: Frasco con gránulos para reconstituir 60 ml, donde cada 5 ml contiene 250 mg de Claritromicina y 15 mg de Clorhidrato de Ambroxol. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Hecha la mezcla, el producto se conserva 14 días a temperatura ambiente. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221 Celaya, Gto. 38137

Producto	Reg. No.
Rezplen tabletas	531M2003 SSA IV
Rezplen suspensión	616M2004 SSA IV

No. de entrada: 133300202C6826

REZP-01A-16



Senosiain®

Unamol®



Unamol. Cisaprida. Comprimidos y suspensión. Procinético Gastrointestinal. **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada comprimido contiene: Cisaprida monohidratada equivalente a 5 y 10 mg de Cisaprida. Excipiente cbp 1 comprimido. Cada 100 ml contienen: Cisaprida monohidratada equivalente a 100.000 mg de Cisaprida. Vehículo cbp 100 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Esófagitis por reflujo, regurgitación crónica del lactante cuando las medidas generales y dietéticas han fallado. Gastroparesia (diabética, postquirúrgica, escleroderma e idiopática), Dispepsia no ulcerosa, constipación crónica debida a trastornos de la motilidad, Pseudo-obstrucción intestinal asociada con alteración de la motilidad. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, En casos de intervalo QT largo adquirido, Prematuros menores de 36 semanas, embarazo y lactancia. **PRECAUCIONES GENERALES:** En pacientes con insuficiencia hepática o renal se recomienda utilizar la mitad de la dosis normal. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** A pesar de que la cantidad excretada por leche materna no es de repercusión clínica, deberá evitarse su uso durante este período. Al igual que con otros medicamentos, no se recomienda su empleo durante el embarazo. En los estudios realizados en animales, no hay evidencia de potencial mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Unamol es bien tolerado. En algunos casos se han reportado cólicos abdominales, diarrea, cefalea, mareo y borborismos, prolongación del intervalo QT y aparición de arritmias cardíacas. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Unamol acelera la absorción de los siguientes fármacos: anticoagulantes, alcohol, benzodicepinas, cimetidina y ranitidina por lo que se recomienda precaución cuando se usen concomitantemente, la administración conjunta con antimicóticos azólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasas y nefazodona pueden aumentar los niveles séricos de Cisaprida por lo que aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT y la presencia de arritmias cardíacas. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento en los estudios efectuados con Unamol no se han presentado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Dependiendo de la severidad del cuadro a tratar se sugiere de 5 a 10 mg, 3 o 4 veces al día, 15 minutos antes de los alimentos y en su caso, antes de acostarse. En el tratamiento de la constipación se recomienda valorar su eficacia después de cuando menos 2 a 3 meses de haberlo iniciado y mantenerlo de acuerdo a la respuesta clínica por el tiempo que el médico juzgue conveniente. En niños con problemas de reflujo gastroesofágico administrar Unamol suspensión a razón de 0.2 mg/kg/toma, 3 o 4 veces al día. **SOBREDOSIFICACION INGESTA ACCIDENTAL, MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** En caso de una sobredosificación se recomiendan medidas generales de soporte, incluyendo lavado gástrico y la administración de carbón activado. **PRESENTACION:** Caja con 30 comprimidos de 5 y 10 mg. Frasco de 60 ml y pipeta graduada, en donde 1 ml contiene 1 mg de Cisaprida. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar fresco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137

Producto	Reg. No.	Autorización IPP
Unamol comprimidos	466M89 SSA IV	AEAR-407215/RM 2000
Unamol suspensión	023M90 SSA IV	HEAR-304033/RM2000

No. de entrada: 07330010484355



Senosiain®

UNAM-01A-08

CADA MINUTO CUENTA CUANDO SE TRATA DE MENINGITIS.

1 PRUEBA. 14 PATÓGENOS. 1 HORA.

Mientras los métodos tradicionales para diagnóstico de meningitis toman 24-48 horas, el FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel (Panel Meningitis/Encefalitis) de BioFire Diagnostics utiliza tecnología de PCR para dar resultados en solo 1 hora.

Una hora.

Con tan solo 0.2 ml de LCR Ud. puede evaluar 14 causas mas comunes de meningitis y encefalitis incluyendo patógenos bacterianos, virales y fúngicos.

La disminución en el tiempo del reporte puede ayudar a mejorar el resultado en el paciente.¹ No pierda otro minuto. Obtenga los resultados en una hora con el FilmArray ME Panel.

Mas información en www.biomerieux.com.mx



Patógenos

Bacterias

Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae

Hongos

Cryptococcus neoformans/gattii

Virus

Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Human parechovirus
Varicella zoster virus (VZV)

¹ Datos archivados en BioFire Diagnostics

Registros Sanitarios: 1655R2016 SSA, Aviso de Publicidad: 173300202C5935

Diagnóstico Sindrómico: La Prueba Correcta desde la Primera Vez.

Respiratorio • Identificación en Hemocultivos • Gastrointestinal • Meningitis/Encefalitis

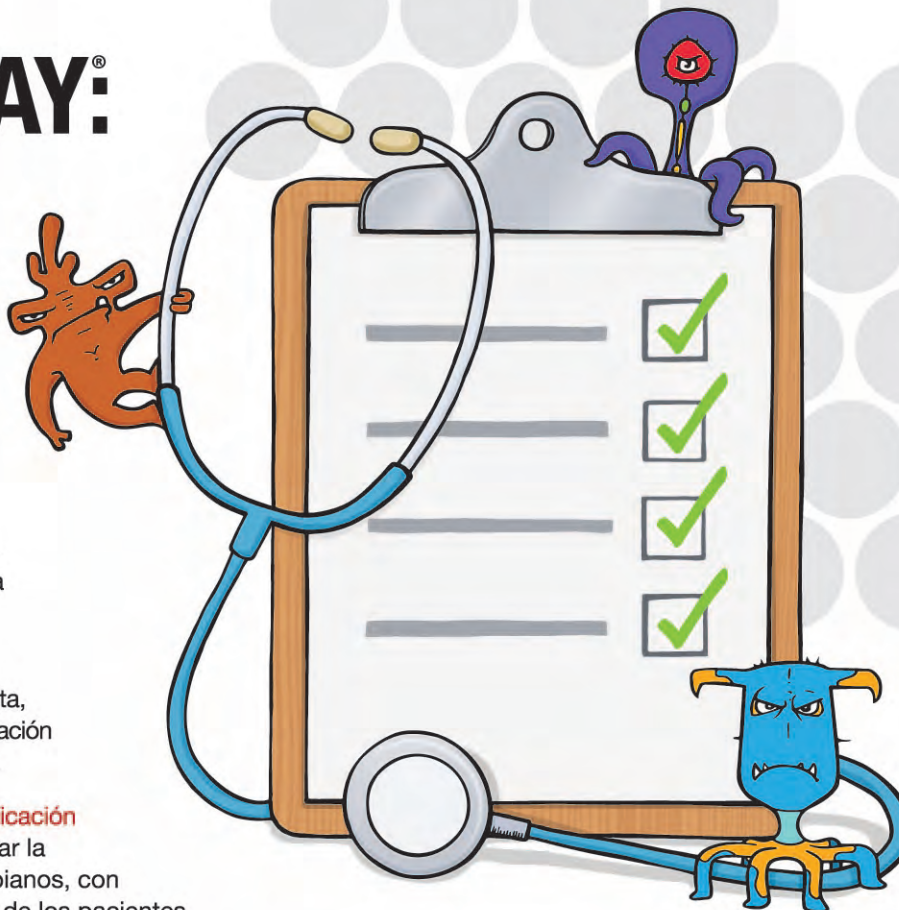
DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO CON FILMARRAY®

Mejora el Resultado del
Paciente y Apoya su Programa
de Gestión de Antimicrobianos.

El diagnóstico síndromico rápido del FilmArray de BioFire le permite identificar rápidamente el agente infeccioso que produce síntomas similares en el paciente. Su innovadora tecnología de PCR provee respuestas en tiempo clínicamente relevante, que se ha demostrado, reduce la duración de terapia antibiótica y la estancia en el hospital.¹

-  **Respiratory Panel (Panel Respiratorio):** Permite un diagnóstico más rápido y con información completa, que puede reducir el uso, la duración en la administración de antibióticos y disminuir la estancia hospitalaria.
-  **Blood Culture Identification Panel (Panel de Identificación en Hemocultivos):** Reduce el tiempo para instaurar la terapia efectiva y la de-escalación de antimicrobianos, con lo cual se podría mejorar las tasas de sobrevida de los pacientes.
-  **Gastrointestinal Panel (Panel Gastrointestinal):** Confirmando o descartando rápidamente un patógeno entérico, puede mejorar el cuidado del paciente previniendo errores diagnósticos o de tratamiento.
-  **Meningitis/Encephalitis Panel (Panel Meningitis/Encefalitis):** La rápida identificación y diferenciación de las infecciones del sistema nervioso central (SNC) como virales, bacterianas o fúngicas puede reducir la mortalidad del paciente.

Para conocer sobre el diagnóstico síndromico rápido de BioFire, como puede ayudarle a mejorar el resultado del paciente y apoyar su programa de gestión de antimicrobianos, visite www.biomerieux.com.mx



¹ Datos archivados en BioFire Diagnostics

Registros Sanitarios: 1655R2016 SSA, 0901R2016 SSA, 0900R2016 SSA, 0387R2015 SSA
Aviso de Publicidad: 173300202C5935

Diagnóstico Síndromico: La Prueba Correcta desde la Primera Vez.

Respiratorio • Identificación en Hemocultivos • Gastrointestinal • Meningitis/Encefalitis



La unión que da la solución

Rezplen®

Claritromicina/Ambroxol

Única combinación de
claritromicina y ambroxol
que elimina la infección y facilita la
expectoración en procesos que cursan
con **hipersecreción**

